

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 596

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert, Jean MONTAGNE

Docteur en Pharmacie

Licencié ès Sciences

Né le 26 Août 1920 à RIOM (Puy-de-Dôme)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ANALGESIQUES

Président : Monsieur CHEYMOL (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI'

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551528_0043

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

—:—

Année 1957

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Robert, Jean MONTAGNE

Docteur en Pharmacie

Licencié ès Sciences

Né le 26 août 1920 à Riom (Puy-de-Dôme)

—:—

Présentée et soutenue publiquement
le

—:—

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ANALGESIQUES

—:—

Président : Monsieur CHEYMOL (Professeur)

—:—

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Hôtel-Dieu	BROCQ
Cliniques Chirur. { Broussais	G. d'ALLAINES
{ Salpêtrière	MOULONGUET
{ Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique)	{ MERLE d'AU- BIGNÉ
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie)	{ FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées) et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales) et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY
Cliniques Médicales	J. BESANÇON MOREAU (de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. thér.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R. LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

MM.

Anatomie	(CABROL
	(DEBEYRE
	(DELMAS
	(OLIVIER G.
	Melle GAU-
Ana. Path.	(THIER V.
	(BUSSER
	(GOUYGOU
Bactériologie	(CHRISTOL
	(NEVOT
Biol. méd.	(BOURLIERE
Chimie méd.	(ETTORI
	(POLONOVSKI J
Dermato-syphil.	DUPERRAT
Embryologie	TUCHMANN
	(BULLIARD
Histologie	(COUJARD
	(N...
Hydrologie	(CORNET
Hygiène	(BOYER
	(DEPARIS
Mal. infect.	BASTIN
Médecine)	(DEROBERTE
légale et)	(GAULTIER
du Trav.)	(HADENGUE
Neurochir.	DAVID
Neurologie	LHERMITTE
	(GRASSET
	(LE LORIER
	(LEPAGE
Obstétrique	(MERGER
	(MORIN
	(RAVINA
	(ROBEY
Ophtalmo-)	(BREGEAT
logie)	(DESVIGNES
Orthopédie	JUDET
Oto-rhino-)	(AUBRY
laryngo.)	(MADURO
Parasito.	BRUMPT
Parasito.col.	CHABAUD
	(ABOULKER
Pat. chir.	(BARCAT
	(BAUMANN
	(CAUCHOIX

	(DUBOST
	(FAUREL
	(FLABEAU
	(GERMAIN
	(GOSSET
Pat. Chir.	LAURENCE
	LORTAT-JACOB
	MATHEY
	OLIVIER (Cl)
	POILLEUX
	THOMERET
	VERNE (J M)
Pat. expé- riment.	MAURICE
	LOEPER
	BOUVIER-
	BOUDIN
	BRICAIRE
	BRISSAUD
	CASTAIGNE
	CONTE
	DEROT
	DOMART
Pat. méd.	LAMOTTE
	LAROCHE
	MACREZ
	MILLIEZ
	PEQUIGNOT
	PERRAULT
	RAMBERT
	ROYER
	THIEFFRY
	TURIAF
	WOLFRAMM
	JOSEPH
Pédiatrie	POLONOVSKI Cl.
	MOZZICONACCI
Pharmacol.	(Melle LEVY
	(CHEYMOL
	(BARGETON
Physiol.	(DEJOURS
	(PARROT
Physique	(DJOURNO
médicale	(GOUGEROT
Pneum. phis.	KREIS

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK PICHOT	Stomato	{ CHAPUT Mme CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE HUGUIER LEGER	Urologie	{ COUVELAIRE BROUET DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		{ FAUVERT HAGUENAU
	ROUX	Clinique mèl.	{ HAMBURGER KOURILSKY
	RUDLER		{ MARCHAL SOULIE
	{ SICARD		
Clinique } obstét. }	{ ECALLE MYER		
Clinique } ophtal }	{ OFFRET RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Gonservateur Melle GOICHON
..... { Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire de ma Mère

A la Mémoire de mon Grand-Père

le Docteur Jean-Baptiste HUSSENSTEIN
Médecin de l'Hôpital civil de
Cherbourg
Chevalier de la Légion d'Honneur
Mort pour la France

A la Mémoire de mon Oncle

le Docteur Georges DORÉ¹
Médecin en Chef de Première classe
de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Distinguished Service Cross

A ma Femme

A mon Père et à ma Belle-Mère

A ma Soeur

Pharmacien

A mon Beau-Frère

Le Pharmacien Commandant GÜEZENNEC
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Croix de la Libération

A mon Beau-Père

Le Docteur Francis DORÉ

O.R.L. du Centre Hospitalier de
Cherbourg
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

A ma Belle-Mère

A ma Grand'Mère

A mon Beau-Frère

le Docteur Francis BACHY

Ancien Interne de l'Hôpital
Saint-Joseph de Paris
Chirurgien de l'Hôpital de
Louviers

A ma Belle-Soeur

A mon Oncle

le Docteur Jean HUSSENSTEIN

Professeur à l'Ecole de Médecine
de Tours
Membre Associé de l'Académie de
Chirurgie

A ma Tante

MEIS ET AMICIS

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL

Pharmacien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse et que
nous remercions de l'aide
apportée à l'élaboration
de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur René HAZARD

Pharmacien des Hôpitaux
Membre de l'Académie Nationale de
Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueilli au
Laboratoire de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine.

Hommage sincère de notre
respectueuse reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Paris

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES ANALGESIQUES

- 2 -

INTRODUCTION

--:-

Les analgésiques sont des substances capables d'atténuer ou de faire disparaître les sensations douloureuses. En agissant sur le centre de la douleur, ils s'opposent aux anesthésiques locaux et aux antalgiques qui agissent localement ou sur les voies de conduction.

Devant la diversité de ces substances, l'apparition d'un grand nombre de nouveaux produits de synthèse et l'impossibilité de la clinique à éprouver de façon approfondie chaque substance chimique particulière, il est apparu nécessaire d'établir des méthodes capables d'évaluer l'activité de ces produits.

Le principe des méthodes est de provoquer expérimentalement une douleur, soit chez l'Homme, soit chez les animaux de laboratoire.

Les hommes ont toujours su provoquer des douleurs, souvent, malheureusement, dans un but bien éloigné de la recherche scientifique ; les supplices chinois, ceux du moyen-âge et de l'Inquisition, ceux subis par les détenus des camps de concentration de la dernière guerre en témoignent.

La douleur est une expérience qui semble limitée à la vie animale. C'est probablement un de nos sens, le premier développé et c'est un avertissement important de danger.

L'étude de la douleur est un grand problème clinique, non seulement à cause de son caractère pénible mais aussi parce qu'une douleur continue finit par se réper-

cuter sur les organes vitaux tels que le coeur et les reins.

Grossièrement, il existe deux sortes de douleurs :

- la douleur superficielle qu'on peut qualifier vive, aiguë, mordante et facilement localisable. Chez l'animal, elle provoque le combat ou la lutte.

- la douleur profonde, diffuse, qui est "blessante", provoque parfois la nausée et chez l'animal l'oblige à s'arrêter et à chercher le retrait et le repos.

Il y a diverses variétés de douleurs profondes, celles provenant des muscles, des artères, des tissus, des viscères. Dans l'estomac, probablement à cause de la sensibilité à la température, on peut ressentir une douleur aiguë. Mais la douleur profonde ne peut jamais être précisée comme celle de la douleur cutanée.

De très nombreuses méthodes ont été proposées par les chercheurs en utilisant soit l'Homme, soit l'Animal.

La détermination de la douleur chez l'Homme est déjà difficile car les sujets répondent différemment aux mêmes stimuli. On sait que certains sujets frustes et peu évolués sont beaucoup plus endurants que d'autres au niveau intellectuel plus élevé. D'autre part, la limitation du nombre des sujets volontaires ne permet pas de multiplier les expériences autant qu'il serait nécessaire.

Chez l'Animal, on est obligé de se référer entièrement à des réactions qui accom-

INTRODUCTION

- 0 -

Les analgésiques sont des substances capables d'atténuer ou de faire disparaître les sensations douloureuses. En agissant sur le centre de la douleur, ils s'opposent aux anesthésiques locaux et aux antalgiques qui agissent localement ou sur les voies de conduction.

Devant la diversité de ces substances, l'apparition d'un grand nombre de nouveaux produits de synthèse et l'impossibilité de la clinique à éprouver de façon approfondie chaque substance chimique particulière, il est apparu nécessaire d'établir des méthodes capables d'évaluer l'activité de ces produits.

Le principe des méthodes est de provoquer expérimentalement une douleur, soit chez l'Homme, soit chez les animaux de laboratoire.

Les hommes ont toujours su provoquer des douleurs, souvent, malheureusement, dans un but bien éloigné de la recherche scientifique ; les supplices chinois, ceux du moyen-âge et de l'Inquisition, ceux subis par les détenus des camps de concentration de la dernière guerre en témoignent.

La douleur est une expérience qui semble limitée à la vie animale. C'est probablement un de nos sens, le premier développé et c'est un avertissement important de danger.

L'étude de la douleur est un grand problème clinique, non seulement à cause de son caractère pénible mais aussi parce qu'une douleur continue finit par se réper-

cuter sur les organes vitaux tels que le cœur et les reins.

Grossièrement, il existe deux sortes de douleurs :

- la douleur superficielle qu'on peut qualifier vive, aiguë, mordante et facilement localisable. Chez l'animal, elle provoque le combat ou la lutte.

- la douleur profonde, diffuse, qui est "blessante", provoque parfois la nausée et chez l'animal l'oblige à s'arrêter et à chercher le retrait et le repos.

Il y a diverses variétés de douleurs profondes, celles provenant des muscles, des artères, des tissus, des viscères. Dans l'estomac, probablement à cause de la sensibilité à la température, on peut ressentir une douleur aiguë. Mais la douleur profonde ne peut jamais être précisée comme celle de la douleur cutanée.

De très nombreuses méthodes ont été proposées par les chercheurs en utilisant soit l'Homme, soit l'Animal.

La détermination de la douleur chez l'Homme est déjà difficile car les sujets répondent différemment aux mêmes stimuli. On sait que certains sujets frustes et peu évolués sont beaucoup plus endurants que d'autres au niveau intellectuel plus élevé. D'autre part, la limitation du nombre des sujets volontaires ne permet pas de multiplier les expériences autant qu'il serait nécessaire.

Chez l'Animal, on est obligé de se référer entièrement à des réactions qui accom-

pagnent la sensation de douleur telles que le cri, un réflexe de fuite, des changements dans la respiration, la pression sanguine, le diamètre pupillaire ou les modifications électro-cardiographiques et électro-encéphalographiques.

Ces réactions tirent leur origine des centres de la douleur mais existent encore et même sont plus prononcées quand le cortex cérébral est enlevé.

Le centre thalamique de la douleur est sous l'action d'influx inhibiteurs venant du cortex cérébral.

Une augmentation des réflexes de douleur peut donc avoir deux origines :

- soit une diminution de l'influence exercée par le cortex,
- soit une augmentation directe de sensibilité du centre thalamique.

Toutes les méthodes proposées pour doser les analgésiques sont basées sur la modification qui survient dans les réponses du sujet d'expérience à un stimulus douloureux après administration d'une dose d'un composé actif.

Avec GOETZEL, BURRIL et IVY (1943) (30) on peut dire qu'un bon test doit avoir une intensité mesurable, doit permettre une détermination quantitative des valeurs des seuils, doit être applicable à l'Homme et aux animaux.

S'il y a diverses qualités de douleurs, elle doit s'appliquer à la détermination

quantitative de chacune d'elles. Le stimulus employé doit provoquer une réponse caractéristique et facilement observable.

Enfin, la méthode doit donner des résultats reproductibles sans sensibilisation ni accoutumance, et ceux-ci doivent être en accord avec l'expérience clinique.

Ce travail se divise en trois parties :

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

L'historique est divisé en deux chapitres

- CHAPITRE PREMIER -

Dans ce chapitre, nous passons en revue les différentes méthodes utilisant l'Homme en les classant d'après le mode d'excitation utilisé :

- 1°) Méthodes à stimulations thermiques.
- 2°) Méthodes à stimulations électriques.
- 3°) Méthodes à stimulations mécaniques.
- 4°) Méthodes par ischémie.
- 5°) Méthodes utilisant les douleurs spontanées.

- CHAPITRE SECOND -

Dans ce second chapitre, nous étudions les méthodes utilisant les animaux en les classant également d'après le stimulus utilisé :

- 1°) Méthodes à stimulations mécaniques.
- 2°) Méthodes à stimulations thermiques.
- 3°) Méthodes à stimulations électriques.
- 4°) Méthodes à stimulations dentaires.

DEUXIEME PARTIE

Dans la deuxième partie, nous étudions en détail la méthode de l'excitation de la dent du Lapin, nous indiquons les raisons pour lesquelles nous l'avons retenue, nous précisons les modalités permettant d'en obtenir les meilleurs résultats et nous décrivons notre modification personnelle de la

technique qui augmente la sensibilité et la précision de cette méthode.

TROISIÈME PARTIE

Dans la troisième partie, nous comparons avec cette méthode, des produits d'activité analgésique connue : la morphine, l'héroïne (1), la codéine et l'iso-dianisyl-éthanolamine, à des produits originaux, préparés au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine : le sulfocyanure de Morpholine, le disulfocyanure de bis (N-oxy-morpholine)-1-2-éthylène, le bromométhylate de morphine et le bromométhylate de Codéine.

:-:-

PREMIERE PARTIE

-:-

HISTORIQUE

- CHAPITRE PREMIER -

Les méthodes utilisant l'Homme

1° Les méthodes à stimulations thermiques -

Les méthodes utilisant l'excitation thermique comme source de production de la douleur sont parmi les plus anciennes. Elles furent introduites comme méthode d'étude par GOLDSHEIDER en 1884 (31).

Ces méthodes consistaient en l'application d'objets chauds sur la peau ou l'immersion d'un membre dans l'eau chaude.

Pour la première fois ALRUTZ (1897) (1) utilise des radiations calorifiques pour provoquer une douleur cutanée.

SONNE (1921) (80) fait converger les rayons solaires sur la peau pour produire une douleur.

ARONOFF et DALLENBACH (1936) (4) font agir une source de chaleur sur la face dorsale de l'avant-bras après l'avoir rasé. Le bras est placé au repos dans un plâtre. La surface laissée libre est excitée point par point à l'aide d'un thermoesthésiomètre. Le sujet décrit ses sensations avec cinq termes qui forment une échelle empirique :

faible, doux, modéré, fort, très fort. Ces auteurs décrivent également une méthode semblable où le stimulus n'est plus la chaleur, mais le froid.

Les expériences de OPPEL et HARDY (1937) (65) ont démontré que la technique de radiation pouvait être appliquée quantitativement à l'étude de la sensation thermique et les méthodes instituées par ces auteurs ont été adaptées à la mesure des seuils douloureux.

HARDY, WOLFF et GOODELL (1940) (35) ont proposé une méthode utilisant un stimulus thermique. La douleur est produite par la concentration de l'énergie radiante d'une source thermique puissante sur la peau. La sensation produite est une douleur vive et aiguë qui doit être distinguée d'une douleur profonde. Ces auteurs utilisent comme appareil excitateur la lumière d'une lampe de 1000 watts dont les rayons sont concentrés par une lentille sur le front du sujet. La peau du front est préalablement soigneusement noircie à l'encre de Chine pour assurer une absorption totale de la radiation, sans égard de la pigmentation de la peau et pour éliminer les effets possibles dus à la pénétration des rayons en dessous de la surface de la peau, le stimulus peut ainsi être considéré comme purement thermique. L'intensité douloureuse signalée par le sujet correspond à l'intensité électrique réglée à volonté à l'aide d'un rhéostat. La durée de la stimulation est fixée d'une façon très précise à l'aide d'un obturateur automatique. Ce temps est si court que la chaleur de la peau est locale et que les effets dus à la conduction aux bords de l'ouverture peuvent être négligés. On s'assure ainsi que les changements de température sur la

surface exposée sont uniformes.

Le seuil douloureux est facilement reconnaissable, même chez les sujets non entraînés. La sensation est celle de chaleur, puis de douleur aiguë à la fin. Le temps nécessaire pour faire une simple observation est en général inférieur à deux minutes. Les écarts entre les mesures opérées dans les mêmes conditions n'ont pas dépassé 12 p. cent. La peau du front est choisie pour la réalisation de ce test à cause de la constance de sa température.

Les auteurs trouvent, avec cette méthode, des seuils douloureux ne variant pas de façon nette avec le moment de la journée ou avec l'état émotionnel des sujets. Ils estiment que cette méthode a l'avantage de mesurer une quantité physique qui est directement proportionnelle aux modifications survenant dans la peau. La méthode a encore l'avantage, disent-ils, de la précision, de la simplicité de technique, de la rapidité de mesure, et, du fait que le stimulus est inoffensif, de pouvoir être utilisée en applications répétées sauf à de fortes intensités. De plus, on peut étudier n'importe quelle partie de la peau et la grandeur de la surface à stimuler varie à volonté.

Dans une publication postérieure, ces auteurs (37) ont repris leur méthode en apportant la notion d'une échelle d'intensités douloureuses. L'échelle n'est valable que pour la peau. Pour les auteurs, l'établissement de cette échelle a les avantages suivants : l'étendue d'une sensation est clairement définie par la sensation-seuil et la "valeur-plafond" de la douleur. L'intensité d'une douleur est reliée à un stimulus aisément contrôlable et reproductible, d'où son utilité pour l'étude des

analgésiques.

Cette méthode a été reprise par de nombreux auteurs.

SCHUMAKER, GOODELL, HARDY et WOLFF (1930) (71) déterminent sur 150 personnes d'âge et de sexe différents le seuil de la douleur. Ils trouvent que le seuil douloureux est indépendant du sexe, il est uniforme pendant 24 heures et n'est pas affecté par les états de léthargie, de tension et d'hyperexcitabilité, ni par le manque de sommeil pendant vingt-quatre heures.

CHAPMAN et JONES (1944) (14) déterminent par cette méthode les variations de la sensibilité à la douleur sur 200 sujets.

BIGELOW, HARRISON, GOODELL et WOLFF (1945) (8) utilisent la méthode pour déterminer les qualités de la douleur. En opposition avec LEWIS (1938) (57) qui pense que, rapide ou lente, il n'y a qu'une qualité de douleur de la peau et qu'un bref stimulus produit une sensation décrite comme piquante tandis qu'un stimulus prolongé produit une sensation décrite comme brûlante. Pour ces auteurs, la qualité piquante de la douleur est une douleur rapide transmise par un groupe de fibres myélinisées alors que la douleur brûlante est une douleur lente, transmise par des fibres non myélinisées.

SLAUGHTER et WRIGHT (1944) (76) apportent quelques modifications à la méthode de HARDY, WOLFF et GOODELL. La valeur moyenne du seuil trouvé par ces auteurs montre une variation plus grande que pour HARDY, WOLFF et GOODELL.

FLINN et CHAIKELIS (1949) (25) modifient l'appareillage de HARDY, WOLFF et GOODELL

pour permettre une mesure plus facile et plus précise de l'intensité lumineuse.

SCHAMP et SCHAMP (1946) (71) utilisent la méthode pour étudier la variabilité du seuil de la douleur chez l'Homme ; ils trouvent une évaluation graduelle du seuil pendant plusieurs mois.

SONNESCHEIN, JENNEY et PFEIFFER (1949) (81) utilisent une méthode semblable. Les rayons calorifiques d'une lampe électrique sont condensés par des lentilles puis dirigés sur la base noircie des ongles et sur la pulpe de la phalange distale du médius.

BOREUS et SANDBERG (1955) (9) comparent la méthode par chaleur radiante sur l'Homme et sur le Rat à la méthode de stimulation électrique de la pulpe dentaire sur l'Homme, le Chien et le Chat. Pour ces auteurs, les deux méthodes sont valables. Ils attirent l'attention sur la difficulté de comparer les résultats obtenus sur l'Homme et sur les animaux.

2° Méthodes utilisant une stimulation électrique.

MACHT, HERMANN et LEVY (1916) (58) provoquent une douleur en appliquant sur la peau ou les muqueuses une paire de fines électrodes parcourues par un courant électrique fourni par une bobine d'induction. Pour une certaine intensité liminaire, le sujet perçoit une sensation douloureuse. Ce seuil est constant pour chaque point du corps, il est modifié après l'administration des analgésiques. Cette méthode ne s'applique qu'à l'analgésie cutanée, elle ne peut pas être utilisée pour mesurer des actions analgésiques appliquées à des douleurs plus profondes.

LANIER (1943) (55) fait des expériences semblables et cherche à vérifier la constance des seuils douloureux cutanés chez l'Homme par excitation électrique. Il conclut que le seuil électrique de la douleur d'un individu peut varier considérablement d'un jour à l'autre. Pour certains sujets le seuil douloureux est relativement stable, tandis que pour d'autres, il présente des variations assez importantes.

D'autres auteurs utilisent le courant électrique pour exciter les terminaisons nerveuses de la pulpe dentaire de l'Homme.

FREUND (1936) (27) utilise la méthode de HEINROTH (1926) (40). Il opère sur 5 à 6 personnes et pour chacune d'elles, il recherche la sensibilité des incisives et des molaires. Le sujet tient l'électrode indifférente ; l'électrode excitatrice, constituée d'un tube de verre recourbé dans lequel passe le fil conducteur, est mise en contact de la dent par l'intermédiaire d'un coton imbibé d'une solution de chlorure de sodium. Les électrodes sont en relation avec un chariot d'induction à curseur se déplaçant sur une graduation. Le sujet fait un signe de la main lorsqu'il perçoit une sensation douloureuse. L'auteur détermine ainsi le seuil de la douleur qui est trouvé constant pour chaque dent. Après administration de l'analgésique, il détermine les nouveaux seuils douloureux.

GOETZEL, BURRIL et IVY (1943) (30) excitent également électriquement la dent humaine. Ils utilisent une électrode de platine qui est en contact avec un plombage. La deuxième électrode est fournie par une solution de chlorure de sodium dans la-

quelle plonge une main du sujet. Le début de la sensation douloureuse est senti d'une manière aiguë et nette par n'importe quel sujet, il est donc inutile, dans cette méthode, de prendre des sujets entraînés.

BOREUS et SANDBERG (1955) (9) comparent les méthodes thermiques à celles de l'excitation de la dent chez l'Homme et chez les animaux.

GRABFORD et MARTIN (1913) (32) utilisent des électrodes liquides. Le sujet, assis dans une pièce tranquille, trempe deux de ses doigts de la main gauche dans des électrodes liquides. Ces électrodes sont deux tubes de verre au travers desquels sont scellés des fils métalliques, les extrémités dépassant des fils sont recouvertes d'une mince couche de mercure, le tout est recouvert d'une solution de chlorure de sodium. Les tubes sont de taille à ne pas gêner les doigts. Le sujet appuie sa main droite sur une clé tant qu'il ne sent aucune douleur. L'appareil excitateur qui est une bobine d'induction est située dans une autre pièce pour éviter que la réponse soit influencée par la vue des manipulations de l'excitateur.

3° Méthodes à stimulations mécaniques -

SEEVERS et PFEIFFER (1936) (74), MULLIN et LUCKHARDT (1937) (65) étudient chez l'Homme la sensibilité à la douleur par la technique des poils de VON FREY (1897) (28). Ils déterminent pour chaque région du corps particulièrement sensible comme la main, la figure et plus précisément le nez, les paupières, l'oreille, l'angle de la bouche, la sensibilité tactile et douloureuse en appuyant sur ces surfaces des poils de grosseurs différentes, les poils

les plus fins sont utilisés pour déterminer le seuil des sensations tactiles tandis que les plus gros qui permettent d'exercer une pression plus importante servent à déterminer le seuil de la douleur. L'analgésique est administré par voie intra-veineuse ou sous-cutanée. Les expériences sont répétées chaque demi-heure pendant deux à trois heures.

4° Douleurs par ischémie -

Une autre catégorie de méthodes consiste à produire une douleur par ischémie d'un membre.

LEWIS (1938) (59) a proposé une technique de douleur ischémique du muscle. Il bloque les vaisseaux du bras à l'aide d'un sphygmomanomètre. Le sujet serre une barre de métal et réalise des contractions isométriques à une allure rythmique constante jusqu'à apparition de la douleur. LEWIS pense que la douleur est due à un métabolite tissulaire, le facteur P. Cette substance s'accumulant dans le muscle ischémié serait la seule cause de douleur. La douleur dépend de la quantité de travail fourni, en faisant un effort constant à une vitesse constante le sujet éprouve une douleur à un moment donné, toujours le même. Le retour de la circulation dissipe le facteur P et la douleur disparaît presque complètement.

HARRISSON et BIGELOW (1943) (40) simplifient la technique, ils réalisent des contractions isotoniques plutôt qu'isométriques.

HEWER et KEELE (1948) (45) reprennent la méthode. Ils font leurs essais sur quatre

sujets normaux à la fin de l'après-midi et reposant sur un lit. Après un repos préliminaire de 5 à 10 minutes, le manchon du sphymomanomètre est appliqué à la partie supérieure du bras et gonflé rapidement à une pression correspondant à une colonne de 220 à 230 mm de mercure, pour arrêter la circulation entre le bras et le manchon. Le sujet contracte ses muscles de la main et de l'avant-bras d'une manière rythmique. Après 30 à 40 contractions, une douleur apparaît dans les muscles fléchisseurs de l'avant-bras et également dans les muscles de la main. Après 50 à 60 contractions une douleur modérée envahit tous les muscles de l'avant-bras. Les contractions sont arrêtées et le bras est mis au repos, mais le manchon est maintenu en place. La douleur diminue et peut devenir nulle. Après une à trois minutes, la douleur réapparaît et devient intolérable après 8 à 15 minutes. Le manchon est alors dégonflé et la douleur disparaît en quelques minutes. Les auteurs distinguent dix degrés dans l'intensité de la douleur, classés de 1 à 10 unités. Au moment où la douleur atteint 4 à 5 unités, l'analgésique à essayer est administré, on détermine la plus petite dose qui fait cesser d'une façon permanente une douleur de 4 à 5 unités sur plusieurs sujets différents car les variations individuelles en sensibilité aux analgésiques sont importantes.

5° Douleurs des cancéreux -

A côté de ces différents tests d'analgésie appliqués à l'Homme normal, on peut citer les études cliniques de l'activité des analgésiques sur l'Homme pathologique.

Les derniers auteurs cités : HEWER et KEELE (1948) (45) choisissent certains

malades auxquels ils demandent de noter l'intensité de leur douleur en l'exprimant en nulle, légère, modérée, sévère, très sévère, puis leur administrent les produits à étudier.

Comme le font remarquer HOUDE, RASSMUSSEN et LA DUE (1948) (47) qui ont étudié également l'action d'analgésiques sur des malades atteints de douleurs graves à la suite de cancers inopérables, cette méthode d'appréciation est un pis aller, car les malades sont déprimés, pleins d'appréhension et leurs réactions nerveuses sont imprévisibles, beaucoup ont diverses modalités de douleur variant en intensité d'un instant à l'autre, dépendant de faibles changements de position, de la nourriture, des éliminations des selles. Surtout, des exagération ou des soulagements spontanés de douleur peuvent survenir, enlevant toute valeur à cette méthode.

- CHAPITRE SECOND -

Les méthodes utilisant les animaux

Après l'Homme, les chercheurs se sont adressés naturellement aux animaux de laboratoire pour établir des techniques. Ici aussi les modes d'excitation sont nombreux. Les plus souvent utilisés sont, comme pour l'Homme, les stimulus thermique, électrique et mécanique. Nous allons envisager les différentes méthodes en les classant d'après le mode d'excitation utilisé.

1° Méthodes utilisant des stimulations mécaniques -

L'épreuve de EDDY (1928-1932) (19-20) consiste à évaluer la pression que peut supporter la queue d'un chat avant que celui-ci ne réagisse par des mouvements, des gémissements ou des cris.

La partie terminale de la queue de l'animal est serrée, sur une longueur d'environ 10 centimètres, entre deux plateaux qu'on rapproche progressivement l'un de l'autre à l'aide d'une vis dont on peut noter sur une graduation les fractions de tours. La pression régulièrement croissante est exprimée en kilogrammes. Pour chacun des chats, avant toute injection on détermine le seuil douloureux, c'est-à-dire la plus forte pression supportée sans qu'il y ait de réaction, car il peut y avoir entre les animaux des différences individuelles assez grandes.

Chez un chat normal, le seuil douloureux est aux environs de 6 à 7 kg ;

après administration de l'analgésique, la pression supportée peut s'élever jusqu'à 50 ou 60 kilogrammes. EDDY a d'abord étudié avec cette technique le pouvoir analgésique des barbituriques. Puis, en 1932, il a perfectionné son dispositif et l'a appliqué à l'étude de la morphine et de ses dérivés.

HAFFNER (1929) (36), après de longues expériences sur les différentes espèces animales, choisit un procédé tout à fait simple. En plaçant à l'oreille du Cobaye ou du Rat, ou même à la racine de la queue de la Souris, une pince appropriée, il obtient régulièrement une réaction douloureuse. Au bout de quelques secondes, tout au plus de quelques minutes, les animaux s'agitent et commencent à crier, notamment les cobayes, ils font des efforts violents pour éliminer la pince. Les mouvements et les cris cessent aussitôt après l'enlèvement de la pince. Cette épreuve peut toujours être répétée sur un même animal, même à de courts intervalles. Pour des expériences en série, ce sont les souris qui conviennent le mieux.

HESSE (1930) (44) utilise la méthode de HAFFNER en faisant remarquer qu'elle est susceptible d'amélioration car l'excitation mécanique à la racine de la queue de la Souris n'est pas suffisamment forte pour que tous les animaux réagissent avec des mouvements de défense, quelques animaux s'habituent à l'excitation douloureuse, ce qui peut entraîner des erreurs. HESSE apporte donc la modification suivante : il saisit avec la pince, non seulement la base de la queue, mais également la muqueuse anale sans causer de blessure. Cette excitation douloureuse entraîne des cris chez seulement 70 pour cent des animaux mais tous retournent rapidement la tête

vers la queue et cherchent, en rongant, à se délivrer de la pince et montrent de cette manière des signes certains d'une forte douleur.

La méthode proposée par MOLITOR et LATVEN (1937) (64) est semblable à celle d'EDDY. Ils appliquent une pression graduée sur la queue de la Souris.

La méthode de SCHAUHMANN (1940) (72) utilise également la douleur obtenue par pincement de la queue de la Souris.

GREEN et YOUNG (1951) (34) produisent une douleur par pression sur la queue du Rat. Leur dispositif mécanique consiste en une seringue verticale dont le piston appuie sur la queue de l'animal ; cette première seringue est reliée à une deuxième par un tube transparent rigide, rempli de liquide. La pression exercée sur le piston de la deuxième seringue est transmise par le liquide à la première seringue excitatrice et elle est exactement mesurée à l'aide d'un manomètre placé entre les deux seringues. Les lectures qui évaluent le seuil douloureux sont faites facilement sur le manomètre lorsque le rat répond d'abord en se débattant, puis par des cris. Pour les auteurs, la forme de l'extrémité du piston de la seringue a une influence sur le seuil observé, dans les expériences elle avait un diamètre de 25 mm et une courbure telle que seulement 20 mm de la queue étaient en contact avec elle.

La méthode de GOETZEL, BURRIL et IVY (1943) (31) est inspirée de celle de HAFNER. Ces auteurs utilisent une pince à dissection modifiée en plaçant entre les branches une cale tournante calibrée de

telle manière que le rapprochement des branches est limité par l'épaisseur de la cale à la position choisie. On peut obtenir ainsi une fermeture graduelle des branches de 0,5 en 0,5 mm. La pince est placée à la base de la queue et l'on fait tourner la cale pour obtenir une augmentation de pression. La valeur indiquée sur le disque lorsque la souris crie de douleur est considérée comme valeur-seuil.

BARLOW (1932) (5) établit une technique utilisant le Rat. L'animal est fixé sur le dos à une planchette par ses pattes, la tête restant libre. Cette position inconfortable et la crainte entraînent, après quelques minutes de calme, des mouvements musculaires périodiques. Grâce à un petit levier relié par un fil à la peau, au niveau de l'appendice xyphoïde, on enregistre sous forme d'un graphique des mouvements respiratoires et musculaires spontanés. Après l'administration de l'analgésique les mouvements d'agitation diminuent ou même disparaissent complètement. En comparant les deux graphiques, l'auteur en déduit l'activité analgésique du produit.

Dans une deuxième série d'expériences, il renforce les mouvements spontanés au moyen d'un courant faradique sub-tétanique qu'il envoie dans les pattes de l'animal.

Le test décrit par BUCHEL et LEVY (1949) (10) est très comparable. Comme BARLOW, ces auteurs fixent le rat sur le dos par les quatre pattes. L'animal incommodé par cette position crie et s'agite. Les auteurs apprécient ainsi deux degrés d'analgésie : d'une part une analgésie faible caractérisée par le laps de temps nécessaire pour que le cri et l'agitation spontanés cessent, d'autre part une analgésie qui peut être

très puissante, caractérisée par le laps de temps nécessaire pour que le rat ne réagisse plus, ni par le cri, ni par l'agitation à un pincement énergique de la queue au moyen d'une pince.

2° Méthodes utilisant les stimulations thermiques -

La méthode de POHLE et SPIECKMANN (1931) (68) consiste à approcher du museau de la Souris une épingle rougie au feu. Ces auteurs estiment que seule une excitation douloureuse maximum peut donner des réponses régulières et comparables.

SEREMBE et VISENTINI (1953) (75) utilisent une méthode simple basée sur la mesure de la réponse liée à la douleur par contact de la racine de la queue du Souriceau blanc avec un fil de cuivre de 0,15 mm de diamètre maintenu chaud par le passage continu d'un courant électrique de 1,5 volts et de 6 ampères. Les résultats sont évalués d'après la durée de l'application du stimulus thermique nécessaire pour observer la réaction douloureuse et d'après l'intensité de la réponse à la douleur.

GROSS (1947) (35) établit également sur la Souris une méthode thermique. Sur un chariot, dix souris sont placées côte à côte, chacune dans un tube servant de cage individuelle, laissant sortir la queue par un trou. L'excitation thermique est exercée sur la queue par les rayons calorifiques émis par un filament métallique alimenté par un courant alternatif dont la tension peut être modifiée par un rhéostat. Un dispositif permet, à l'aide d'un miroir, de diriger sur la queue de l'animal les rayons calorifiques à un moment précis. La manoeuvre du miroir déclenche un chronomètre, ce

qui permet de déterminer exactement le temps écoulé entre le début de l'excitation et la réponse des animaux qui se manifeste par la tentative de retrait de leur queue. Sous l'influence des analgésiques les temps de réactions sont prolongés considérablement. L'avantage de cette méthode est de permettre de réaliser rapidement des essais nombreux sur des séries d'animaux.

WOOLFE et MAC DONALD (1944) (93) font agir également sur la Souris un stimulus thermique. Leur appareil est constitué d'un plateau de zinc qui peut être maintenu à des températures de 45° et au-dessus avec une précision de $0,5$. Sur le plateau métallique est placé un cylindre creux en verre de 15 cm de diamètre dans lequel on laisse tomber la souris de sorte qu'elle est forcée de se tenir sur le plateau de métal chauffé. On détermine le seuil de réaction en faisant varier la température du plateau. A 50° la réaction est irrégulière suivant les animaux. A température plus élevée, tous les animaux réagissent, bien qu'il y ait de grands écarts individuels. A 55° , tous les animaux réagissent en moins de 30 secondes et à 60° en moins de 20 secondes. Les premiers signes de douleur se manifestent ainsi : la souris s'assied sur le train arrière et lèche ou frotte ses pattes avant pour les refroidir. En quelques secondes, la souris ne supporte plus la chaleur sur ses pattes postérieures, elle s'agite et essaie de sauter pour sortir du cylindre. Ce mouvement des pattes arrière est choisi comme critère de la sensibilité à la douleur. Le temps d'exposition à l'excitation thermique est fixé et choisi à 30 secondes. Les souris sont testées à intervalles réguliers après injection de la drogue à essayer. Par cette méthode, on peut estimer avec assez de

précision la durée de l'analgésie produite chez la souris.

Le test de LESPAGNOL, MERCIER, BERTRAND et MERCIER (1950) (58) s'inspire de celui de WOOLFE et MAC DONALD. Ces auteurs provoquent, chez la Souris, une douleur par élévation de la température du récipient où elle est placée pendant l'expérience aux environs de 55° et ils déterminent la quantité de l'analgésique qu'il est nécessaire d'injecter pour empêcher toute sensation douloureuse. Ils opèrent à température croissante et déterminent pour une certaine quantité de médicament analgésique, l'apparition des premiers symptômes de la douleur. L'expérience est renouvelée toutes les demi-heures en partant de la température initiale qui est celle où l'animal témoin a manifesté les premières réactions à la douleur. Pratiquement, ils opèrent de la manière suivante : dans un bain-marie chauffé électriquement, plonge aux $4/5$ une cuve dans laquelle une souris peut se déplacer mais ne peut ni sauter, ni s'échapper par l'interstice d'aération laissé entre la lame de verre qui la recouvre et le corps de la cuve. Un thermomètre indique la température du bain-marie, la lecture en est faite lorsque l'animal, dont l'agitation croît sans cesse, cherche à s'échapper et commence à se lécher les pattes. L'écart de température entre la réaction sur l'animal non injecté et la réaction sur l'animal ayant reçu une injection fournit une mesure de l'activité du corps étudié.

JAKOB et SZERB (1952) (49) utilisent la méthode de WOOLFE et MAC DONALD en y apportant des modifications concernant l'appareillage utilisé et les réactions douloureuses choisies pour test. L'appareillage,

semblable à celui de LESPAGNOL et coll. consiste en un bac quadrangulaire en zinc plongeant dans un bain-marie à température constante, de façon que son bord supérieur soit situé au même niveau que celui du bord supérieur du thermostat et dépasse de 1,5 cm environ celui de l'eau du bain. Le bac est recouvert par une plaque de verre aisément amovible et la surface restée libre du thermostat est protégée par des plaques de contre-plaqué percées d'orifices pour le passage de résistances chauffantes, du thermomètre, du thermo-régulateur et de la tige de l'agitateur. Ce dispositif permet de chauffer de façon homogène, non seulement le fond, mais également les parois du bac métallique, c'est-à-dire les surfaces sur lesquelles l'animal peut poser ses pattes pendant les mesures. La réaction choisie comme test est le réflexe de léchage. Les avantages de cette réaction sont, pour les auteurs, tout d'abord de se prêter, par sa netteté, à des mesures très précises et ensuite de représenter un réflexe organisé, qui met en jeu des centres supra-médullaires. Les auteurs espèrent que, contrairement au test classique de la queue du Rat, les modifications observées traduisent une action sur les voies centrales de la sensibilité thermo-analgésique. Toutefois, et la critique vaut pour toutes les méthodes de mesure de la sensibilité qui ne sont pas réalisables chez l'Homme, les modifications peuvent également résulter d'altérations survenant au niveau des voies motrices principales ou secondaires qui interviennent dans la réalisation du réflexe.

D'après ces auteurs, ils ne mesurent qu'une résultante et c'est cette mesure qu'ils dénomment "thermo-analgésie", c'est

l'augmentation du temps de réaction dans le cas où la motricité de l'animal leur est apparue absolument normale. Ils parlent de diminution de la réactivité à la douleur lorsqu'un déficit moteur semble exister. Ils utilisent comme mesure des modifications de la sensibilité thermo-analgésique, les variations des temps d'apparition de la réaction, la température du bain étant maintenue constante à $58^{\circ} \pm 0,2$. Pour éviter la production de lésions au niveau des pattes, les expositions n'excèdent jamais 30 secondes, l'analgésie étant alors considérée comme complète. Avant les expériences proprement dites, les souris sont sélectionnées et entraînées, dans ce but leur temps de réaction est mesuré à quatre reprises à quelques heures d'intervalle.

Pour les expériences elles-mêmes, les souris témoins sont, comme les souris traitées, des animaux préalablement triés et entraînés. Les auteurs ont remarqué que cette méthode n'est applicable qu'aux doses de morphine égales ou inférieures à 10 mg par kg car aux doses supérieures (10 à 50 mg/kg) la morphine provoque elle-même chez la souris une agitation intense et des réflexes de léchement répétés qui interfèrent avec les mesures. Le pyramidon fournit des résultats extrêmement nets pour des doses qui, avec d'autres techniques et en particulier avec la méthode de WOOLFE et MAC DONALD, ne provoqueraient pas d'effet mesurable.

La méthode de D'AMOUR et SMITH (1941) (2) utilise le Rat. Une lampe converge son rayonnement sur l'extrémité de la queue du Rat. On note au chronomètre le temps nécessaire pour que l'animal retire sa queue.

L'appareillage comporte une forte lampe avec réflecteur. Le Rat, disposé sur une planchette comportant une cannelure pour la queue, reçoit le rayonnement sur l'extrémité de sa queue, l'intensité du courant est réglée avec un rhéostat. Au moment où la lampe est allumée, l'opérateur fait démarrer un chronomètre et attend la réponse qui est une secousse brusque et typique de la queue quand l'animal ressent la douleur. Le temps est noté et on cherche à régler l'intensité lumineuse pour obtenir le seuil de la douleur en cinq secondes. On observe peu de variations individuelles chez les animaux qui sont testés deux fois par semaine pendant plusieurs mois. Quand l'analgésie est complète, l'animal ne ressent pas la brûlure qui pourrait être grave. Le courant est coupé au bout de 9 secondes si l'animal ne réagit pas. On considère alors l'analgésie comme complète et on évalue la douleur proportionnellement à l'écart entre le temps du seuil et ce temps de 9 secondes.

DAVIES, RAVENTOS et WALPOLE (1946) (16) décrivent une méthode qui est inspirée de celle de D'AMOUR et SMITH. Elle est basée sur la réaction du Rat à un stimulus thermique appliqué sur une petite surface de la queue. Le rat soumis au test est maintenu dans une boîte cylindrique en zinc, perforée, fixée horizontalement. La source de chaleur est fournie par une petite spire de fil relié à un générateur électrique de 6 volts. Le fil est de diamètre et de longueur tels qu'avec le circuit fermé il est amené à la température du rouge. Les rayons calorifiques passent par un trou percé dans une plaque d'amiante, ce trou est situé en face de l'extrémité de la queue de l'animal. Lorsque celui-ci est devenu calme, on envoie les rayons calori-

ques : il réagit, après un intervalle de temps, par un sursaut brusque et caractéristique. Cet intervalle est mesuré avec un chronomètre et on s'y rapporte comme temps de réaction. La spire chauffante est d'abord réglée dans une position telle que la majorité des animaux réagissent en 5 secondes environ. Le temps de réaction normal d'un certain nombre de rats est déterminé d'une façon précise en prenant la moyenne de trois déterminations successives à 2 minutes d'intervalle. Lorsque l'analgésie est marquée le chauffage peut être continué jusqu'à ce que les queues soient sévèrement brûlées sans produire aucune réaction. Pour éviter la lésion inutile des queues le chauffage n'est jamais continué pendant plus de quinze secondes, et, si l'animal n'a pas réagi à ce moment, on émet l'hypothèse que l'analgésie est complète.

THORP (1946) (87) expose la queue du Rat noircie à la chaleur rayonnante produite par une lampe et condensée par une lentille. L'intensité est réglée par la résistance variable contrôlant le courant de la lampe. L'auteur fait 4 à 6 épreuves pour déterminer le seuil de la douleur marqué par des mouvements de la queue de l'animal, le frémissement du corps. Après une période d'entraînement le rat est capable de distinguer de légers changements dans l'intensité des stimulations et en se servant de plusieurs espèces de rats en même temps, on peut établir des comparaisons entre plusieurs produits analgésiques.

GREEN et YOUNG (1951) (34) utilisent pour leurs essais l'appareil décrit par THORP. Ils modifient la technique en

fixant l'intensité du stimulus et en le laissant agir jusqu'à la réponse.

GALYSH, TYE et NELSON (1955) (29) utilisent la méthode de TYE et CHRISTENSEN (1952) (88) qui consiste également à envoyer un stimulus colorifique sur la queue du Rat.

La technique de ROBBINS (1955) (69) est inspirée de celle de DAVIES et coll.

CAUJOLLE, GAYREL et IZARD (1956) (13) utilisent, sur le Rat, le test à la douleur par brûlure de la queue aux rayons infra-rouges de d'AMOUR et SMITH, modifié par GROSS.

De JONGH et KNOPPERS (1952) (50) empruntent à d'AMOUR et SMITH le principe de leur méthode, ils y apportent quelques modifications de détail.

La méthode de BASIL, EDGE et SOMERS (1950) (6) est également basée sur celle de d'AMOUR et SMITH.

ERCOLI et LEWIS (1945) (23) adaptent au Rat la méthode de HARDY, WOLFF et GOODELL : une surface rasée du dos de l'animal est exposée à un stimulus de chaleur constante obtenu avec l'appareil décrit par les auteurs et constitué essentiellement par une forte lampe placée dans un boîtier à fente, les rayons sont dirigés sous forme de faisceau convergent par une lentille bi-convexe. Le voltage est réglé à la hauteur voulue. L'établissement, la durée et l'intensité de l'algésie sont déterminés en mesurant le temps s'écoulant entre le début de l'exposition et la réponse de l'animal au stimulus. Les rats normaux montrent deux types distincts de réaction : le premier consiste

en un frémissement de la peau, très visible dans la zone irradiée, le deuxième type est constitué par la réaction du corps entier et par les efforts pour s'échapper. Ces mouvements représentent un type de réaction de fuite et de lutte.

En général, les deux types de réaction surviennent simultanément ou dans un intervalle très court, la réaction de frémissement précédant légèrement le mouvement de fuite de 0,1 à 0,2 seconde. Les tests préliminaires ont montré que, seuls les jeunes rats pesant entre 100 et 200 grammes ont des seuils douloureux constants. D'autres animaux, tels que les hamsters, les cobayes, et les chats conviennent pour le test à la chaleur, tandis que les souris, lorsqu'elles sont irradiées soit sur le côté ventral, soit sur le côté dorsal ne montrent pas de constance dans leur réponse.

FOSTER, ARHNEIM et CAMEAN (1947) (26) utilisent la méthode de HARDY, WOLFF et GOODELL modifiée par ERCOLI et LEWIS et y apportent quelques modifications : une lampe à projection de forte puissance (1500 Watts sous 110 Volts) est utilisée à un faible voltage (60 V) . Elle dure ainsi plus longtemps et produit davantage de chaleur. Une légère plaque d'aluminium sert d'écran, sa manipulation est automatiquement synchronisée avec un chronomètre. Les rayons de cette lampe sont dirigés à travers une lentille biconvexe. Le voltage est réglé par un transformateur. L'animal à tester, préalablement épilé, est maintenu verticalement, la tête en haut, son dos contre l'ouverture pratiquée sur l'écran. L'animal une fois immobile, on envoie le stimulus, le temps de réaction est mesuré à la première apparition du frisson.

Sur le Cobaye, HILDEBRANDT (1934) (46) établit une méthode qui consiste en l'application sur la peau rasée de l'animal, d'un cylindre métallique rempli d'eau à une température déterminée, ce qui provoque une sensation douloureuse et, par là, une réaction de défense. Après avoir établi la température-seuil d'excitation, l'auteur administre, per os, le produit à essayer, puis il cherche à nouveau le seuil d'excitation. L'élévation de ce seuil permet d'apprécier la valeur analgésique du produit. Tous les animaux ne sont pas propres à ces essais, il faut rejeter les animaux craintifs, trop peu sensibles, ne réagissant pas à une température inférieure à 50°. La réaction test de douleur doit être nette : l'animal se débat, saute, rentre le dos et la température-seuil doit être constante pendant plusieurs jours de suite.

WINDER, PFEIFFER et MAISON (1946) (91) WINDER (1947) (90) établissent une technique par application d'un stimulus de chaleur radiante à la peau épilée du dos du Cobaye. Ils estiment cette technique supérieure à celle de HILDEBRANDT car l'uniformité d'application et l'absence de contact entre l'agent du stimulus et la peau éliminent des erreurs ; elle serait également supérieure à un stimulus électrique qui nécessite une excitation dépassant le seuil pour pouvoir produire une douleur centrale.

L'appareil est constitué par une lampe de 500 Watts refroidie par un ventilateur. Un miroir concave réfléchit le rayon lumineux sur le dos de l'animal. L'intensité du stimulus est réglée par l'intensité du courant électrique. Le seuil est marqué par un frémissement léger de la peau de l'animal.

ANDREWS et WORKMAN (1941) (3) ont appliqué au Chien la méthode de rayonnement calorifique de HARDY, WOLFF et GOODELL sur la surface rasée de la peau. Ils prennent comme seuil douloureux le frémissement caractéristique de la musculature. L'intensité du stimulus est mesurée à l'aide d'un radiomètre ou simplement avec un wattmètre. Les poils du chien sont coupés dans la région thoraco-lombaire et la peau est noircie à l'encre de Chine. Le chien est fixé sur un plateau, couché sur le côté, on l'habitue à rester tranquille et on le place de façon à ce que la zone noircie soit en face de l'ouverture du diaphragme. Les stimuli sont répétés à intervalle de 30 secondes pendant une durée de 3 secondes. Le seuil est marqué par un frémissement caractéristique de la musculature du dos.

3° Méthodes à stimulations électriques -

L'excitation électrique a été appliquée par de nombreux auteurs aux animaux de laboratoire.

SIVADJIAN (1936-1937) (77-78) utilise des Rats. Il les place dans une cage en bois, séparée en deux par une petite barrière transversale de faible hauteur et dont le fond est formé de fils de cuivre tendus parallèlement dans le sens de la largeur. Ces fils distants de un centimètre, sont reliés alternativement à chacun des pôles d'une bobine, alimentée par une batterie d'accumulateurs, de telle sorte que le rat qui pose sa patte sur deux fils voisins établit un court-circuit et reçoit une décharge électrique. L'appareil est relié à un chariot de Du Bois-Reymond. On peut faire passer à volonté le courant d'induction dans l'une ou l'autre partie

du fond de la cage. La méthode consiste à déterminer l'intensité la plus faible du courant produisant d'abord une réaction douloureuse se traduisant par un cri, puis, une réaction motrice et douloureuse se traduisant par un cri et un saut au-dessus de la barrière séparant la cage. En général, l'intensité nécessaire à l'obtention de la deuxième réaction est supérieure à celle nécessaire pour obtenir la première, mais parfois l'intensité liminaire active produit d'emblée la deuxième réaction (1). On cherche comparativement ces deux réactions sur le rat normal et sur le même animal après administration de l'analgésique. Cette méthode présente, pour son auteur, un grand avantage sur les techniques antérieures car elle permet de réaliser une sensation douloureuse non accompagnée de sensation tactile, l'animal se mouvant librement dans sa cage.

La méthode de SIVADJIAN a été critiquée par MERCIER et MERCIER (1950) (63) qui estiment qu'on ne peut avoir de réponses interprétables avec cette méthode que si les conditions suivantes sont remplies :

- la résistance cutanée plantaire doit être diminuée et rendue plus constante par l'utilisation d'une pâte de contact ou d'une solution d'électrolyte.
- le courant doit être de faible intensité et de faible voltage.

(1) En renouvelant l'expérience, l'animal acquiert un réflexe conditionné, la plus petite excitation perçue lui fait chaque fois sauter la barrière qui sépare la cage en deux compartiments.

- la pression de contact peau-électrode doit être aussi constante que possible.
- le rythme des stimulations électriques doit être constant pour chaque expérience.

La détermination des variations du seuil doit se faire en allant des voltages les plus bas vers les voltages les plus élevés et en évitant de sommer les excitations.

- chaque excitation doit avoir une durée uniforme.

- le courant électrique doit être appliqué en un point de la peau qui permette un courant uniforme: surface cutanée plantaire assez éloignée de l'appareil respiratoire et de l'encéphale afin d'éviter les phénomènes de téτανisation ou de sidération qui fausseraient les résultats. Enfin, les auteurs recommandent de se contenter, pour l'appréciation de l'analgésique, d'une élévation du seuil de sensibilité correspondant à 4 ou 5 divisions de l'échelle arbitraire si l'appareil utilisé est le chariot de Du Bois-Reymond.

C'est pourquoi LESPAGNOL, MERCIER, BERTRAND et MERCIER (1950) (58) ont modifié la technique en appliquant ces principes.

Le rat reçoit le courant du secondaire du chariot de Du Bois-Reymond, non plus par l'intermédiaire de fils métalliques constituant le fond de la cage, mais directement par un excitateur dont les deux pointes sont appliquées sur la face plantaire d'une patte postérieure de l'animal. Le seuil douloureux est caractérisé arbitrairement par le nombre de centimètres indiqués par la graduation du chariot

lorsque l'animal manifeste par un cri la douleur qu'il ressent pour le courant d'intensité la plus faible.

MACHT et MACHT (1940) (61) appliquent de fines électrodes de platine sur le scrotum du Rat adulte. Pour ces auteurs, le scrotum étant riche en terminaisons nerveuses sensorielles, est beaucoup plus sensible aux stimuli de douleur que la peau du Cobaye. De plus, la structure anatomique du scrotum permettrait de distinguer un effet général analgésique et une action locale purement anesthésique.

Les électrodes, distantes de quelques millimètres, reliées à un chariot de Du Bois-Reymond, sont appliquées à la surface de la peau, toujours au même endroit. Le seuil de douleur est donné par le plus faible voltage provoquant une douleur suffisante pour entraîner le cri.

GIBSON, MIYA et EDWARDS (1955) (30) provoquent une douleur par passage d'un courant électrique dans la muqueuse rectale. Leur appareil consiste en une électrode, de forme olivaire, placée dans le rectum du Rat, tandis que l'autre est une plaque de cuivre mise en contact avec les quatre pattes de l'animal. Les rats sont mis à jeun pendant 24 heures, après avoir enlevé les matières fécales par une douce pression digitale, on injecte 1 à 2 cm³ de sérum physiologique dans le rectum, on y place l'électrode qu'on maintient en en fixant l'extrémité à la base de la queue. Le rat est alors placé sur la plaque de cuivre recouverte par une légère couche de sérum physiologique. Le courant est appliqué pendant 1 à 2 secondes, à une seconde d'intervalle, à chaque voltage essayé. La réponse au stimu-

lus se fait par un cri. Les auteurs obtiennent ainsi un seuil de stimulation électrique très voisin de celui obtenu avec un nerf isolé.

SMITH (1946) (79) utilise des singes. La douleur est provoquée par un courant électrique alternatif appliqué sur le bras des animaux à l'aide d'électrodes. Parallèlement à cette méthode électrique, l'auteur provoque une douleur par application sur la peau du bras, de fines aiguilles dont la pression est mesurée. Pendant l'expérience, le rythme et l'amplitude respiratoires des animaux sont enregistrés. La perception de la douleur est marquée, suivant le voltage du courant, par un réflexe de retrait du membre, une inspiration brusque et profonde ou pour un voltage plus élevé, par le cri de l'animal.

KNOLTON et GROSS (1943) (53) provoquent la douleur chez le Chien par une excitation électrique. Ils utilisent deux électrodes : l'une, large et indifférente, est fixée sur une surface rasée de la patte du chien, l'autre est constituée par 30 têtes d'épingles soudées sur un plateau métallique. Cette électrode à têtes d'épingles multiples assure le contact avec un nombre suffisant de points de douleur dont VON FREY (28) a montré la présence sur différentes parties du corps. L'électrode est fixée sur une surface rasée du dos de l'animal de façon à maintenir un contact ferme, mais sans exercer de pression. Le courant est envoyé sous forme de stimuli d'une durée de 0,4 millièmes de seconde, à la fréquence de 200 par seconde, appliqués pendant 0,5 seconde.

4° Méthodes par excitation de la pulpe dentaire -

Les méthodes par excitation de la pulpe dentaire utilisent également une stimulation électrique. Nous les avons cependant réunies ici car, d'une part leur technique est particulière et d'autre part, elles font appel à une douleur bien caractérisée dont beaucoup de personnes ont pu faire l'expérience, douleur exquise c'est-à-dire très fine, perçue très distinctement, précise, bien localisée, provoquée par un stimulus d'intensité minimum. Nous avons choisi une de ces méthodes pour étudier l'action analgésique des produits originaux préparés au Laboratoire de Pharmacologie.

La méthode de KOLL et REFFERT (1938) (54) utilise le Chien. Par l'intermédiaire d'un amalgame d'argent, la dent de l'animal reçoit, à travers la pulpe, une excitation électrique provenant de la décharge de condensateurs. Le seuil de la douleur est caractérisé par un mouvement déterminé de la tête de l'animal. La technique comporte d'abord la préparation du chien : on réalise deux plombages dans une canine de la mâchoire supérieure et, pour permettre le passage des fils, on pratique une fistule latérale dans la lèvre. Dans la canine, on perce deux trous, exactement opposés dans lesquels on cimente deux électrodes d'argent, on relie chacune à un fil d'excitation. On détermine le seuil en augmentant lentement la charge de tension du condensateur. Les mesures sont répétées tous les quarts d'heure pour vérifier la constance du seuil. L'apparition de la douleur se manifeste par une réaction de léchage puis une rotation de la tête du côté opposé à la dent excitée. On prend comme seuil ce

mouvement de rotation de la tête vers le haut. Il s'y ajoute des mouvements accessoires propres à chaque animal.

GOETZEL, BURRIL et IVY (1943) (31) utilisent une méthode analogue. Pour ces auteurs, la réaction du seuil est le premier frémissement perceptible d'un ou plusieurs muscles innervés par le nerf facial. Chaque chien a une réponse assez personnelle mais constante pendant plusieurs mois.

SOCHRING et BECHER (1949) (81) utilisent également la méthode de KOLL et REFFERT.

BOREUS et SANDBERG (1955) (9) reprennent cette méthode en y apportant quelques modifications : le fil conduisant le courant à la dent ne traverse pas la lèvre au niveau de la dent mais plus en arrière, au niveau de la branche montante du maxillaire inférieur, il est ensuite fixé au collier, de cette manière les auteurs évitent que l'animal n'arrache les fils avec ses pattes.

Ces auteurs ont utilisé également cette méthode sur l'Homme et sur le Chat. Mais ils estiment qu'avec le Chat il n'est pas possible d'obtenir de résultats valables.

La méthode d'excitation de la pulpe dentaire du Lapin que nous avons choisie pour nos essais a été utilisée par plusieurs auteurs.

Elle consiste à percer latéralement un trou dans chaque incisive supérieure du lapin et à y placer des électrodes maintenues par une pince. Les électrodes sont reliées à un chariot d'induction ou à toute autre source de courant électrique. L'appar-

rition de la douleur est marquée par un mouvement de mâchonnement, puis par un mouvement de retrait de la tête de l'animal.

Il est difficile de retrouver l'auteur ayant décrit cette méthode pour la première fois.

KONDO TOICHIRO⁽¹⁾ (1930) (55) l'a décrite et utilisée pour déterminer l'activité analgésique de plusieurs produits. Il l'a citée comme étant la méthode de NAGIRA. Nous n'avons pas pu trouver la référence de ce dernier auteur.

BATT (1935) (7) décrit cette méthode avec GORDONOFF.

RUCKSTULL (1939) (70) l'utilise dans ses essais.

FLEISCH et DOLIVO (1953) (24) la décrivent à leur tour. Ils la comparent aux méthodes utilisant les excitants thermiques, mécaniques, chimiques ou électriques et ils concluent que cette méthode est la seule satisfaisante car elle permet non seulement de mesurer le pouvoir analgésique des produits très actifs tels que la morphine et le Demerol, mais aussi des produits

(1) Cette référence a été indiquée dans une publication du Professeur DE JONCH. Nous n'avons pas pu nous procurer la publication de KONDO TOICHIRO en France ni même au Japon où beaucoup de bibliothèques ont été détruites pendant la guerre. Nous remercions le Professeur DE JONCH qui a bien voulu nous en envoyer une photocopie.

moins actifs tels que la phénocétine et les dérivés du pyrazole.

KARAMOUSTAKI (1954) (51) reprend la méthode GORDONOFF-RUCKSTUHL pour la comparer à une méthode thermique. Les résultats obtenus avec les deux méthodes ne sont pas les mêmes mais l'auteur estime que l'une ou l'autre méthode peut être utilisée à condition d'être bien familiarisé avec la technique choisie et d'interpréter les résultats avec un esprit critique.

YIM, KEASLING, GROSS et MITCHELL (1955) (94) utilisent la méthode de FLEISCH et DOLIVO. Ils percent des trous dans les incisives supérieures du Lapin, 24 à 48 heures avant l'expérience. Ils y maintiennent des électrodes reliées à un stimulateur qui envoie des ondes de courant monophasique rectangulaire d'une durée de 0,1 milliseconde à une fréquence de 25 par seconde pendant une seconde. Ils augmentent le voltage du courant jusqu'à l'obtention d'une réponse à la douleur qui consiste en un mouvement de machonnement, le voltage est ensuite diminué graduellement jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de réponse. La dernière réponse correspond au seuil.

La méthode proposée par THUILLIER (1955) (86) est basée sur l'excitation électrique de la dent du Lapin. Mais au lieu de noter la réaction à la douleur sous forme d'un mouvement de la tête de l'animal, cet auteur apprécie l'augmentation de tension artérielle provoquée par la décharge d'adrénaline occasionnée par la douleur. Il rappelle que l'excitation centripète d'un nerf sensitif ou n'importe quel stimulus douloureux assez intense provoque une décharge d'adrénaline que l'on peut apprécier sur

un tracé tensionnel. La décharge d'adrénaline est proportionnelle à l'intensité de la douleur ressentie par l'animal. Mais il se produit une deuxième décharge d'adrénaline car l'animal réagit également par des contractions musculaires produisant des métabolites qui excitent également les centres adrénalino-sécréteurs (CANNON - (1922-1929) (11 et 12)). Pour éliminer cette deuxième décharge d'adrénaline, l'auteur curarise l'animal. Il estime alors que les tracés tensionnels sont exclusivement proportionnels à l'intensité de la douleur ressentie par l'animal après élaboration dans les centres hypothalamiques. La technique est la suivante : le lapin étant attaché sur le dos, on pratique une trachéotomie sous anesthésie locale pour réaliser une respiration artificielle ; dans l'une des carotides est placée une canule reliée à un manomètre inscripteur. L'animal est curarisé, puis deux électrodes sont placées dans les incisives perforées. L'excitation est fournie par une bobine d'induction ordinaire. L'hypertension provoquée par l'excitation douloureuse s'inscrit sur le tracé, elle est proportionnelle à l'intensité et à la durée de l'excitation. Après avoir obtenu des réponses identiques à la suite de plusieurs excitations, l'analgésique est administré ; on observe alors une diminution ou même une suppression totale de l'hypertension, celle-ci reprend sa valeur initiale quand l'analgésie disparaît.

Pour l'auteur, cette méthode permet d'apprécier la durée d'action d'un analgésique et le degré d'analgésie. D'après le même auteur, l'hypertension douloureuse n'est pas supprimée par les sympatholytiques, ce qui exclut, dit-il, le risque de résultats erronés du fait de l'activité adrénolytique éventuelle du composé étudié.

DEUXIEME PARTIE

—:—

ETUDE PERSONNELLE DU TEST DE LA DENT DU LAPIN

—:—

C'est à la demande de Monsieur le Professeur CHEYMOL que nous avons étudié la méthode de la dent du Lapin, décrite et utilisée par les auteurs déjà cités.

Nous avons vu que le test de la douleur dentaire avait été appliqué principalement à deux animaux : le Chien et le Lapin. Nous avons choisi le Lapin pour de nombreuses raisons : c'est un animal docile, maniable, sans réactions dangereuses pour l'opérateur, il est facile de se le procurer en grand nombre, de même âge et de même taille, il n'est pas trop sensible, n'acquiert pas de réflexes conditionnés au cours des expériences. Sa taille permet de pratiquer facilement des injections intra-veineuses à l'oreille. Tous ces avantages s'opposent presque point par point au Chien qui est un animal à réactions parfois vives et dangereuses, difficile à se procurer, surtout de même taille et de même poids, acquérant facilement des réflexes conditionnés au cours des expériences, ce qui finit par enlever toute valeur à celles-ci. Enfin, la fixation des électrodes excitatrices, si elle est momentanée et assez simple chez le Lapin, demande pour le Chien une préparation minutieuse et une

fixation à demeure des électrodes par un scellement dentaire nécessitant, de la part de l'opérateur, un certain apprentissage. Le test pratiqué sur le Lapin est précis et facilement réalisable.

Nous y avons apporté une modification qui nous permet d'exciter à volonté, soit simultanément les deux incisives supérieures en plaçant une électrode sur chaque dent, comme l'ont fait tous les auteurs, soit une seule dent en plaçant les deux électrodes sur cette dent. L'excitation d'une seule dent a apporté sinon une plus grande sensibilité, du moins a augmenté les écarts entre les seuils mesurés avant et après l'injection de produit.

Nous avons utilisé des lapins pesant entre 2 kg et 2,5 kg. Vingt quatre à quarante huit heures avant l'expérience, des trous sont percés dans les incisives supérieures des animaux. Ces trous sont faits à l'aide d'une fraise de dentiste n° 0 à tête sphérique, après anesthésie de l'animal par inhalation de quelques bouffées d'éther. Ils ont 0,5 mm de diamètre et une profondeur de 1 mm environ, de telle manière que l'émail soit enlevé et la pulpe atteinte. Les trous sont situés latéralement à une distance d'un millimètre environ de la gencive. Pour pouvoir exciter isolément chaque dent, nous avons percé un deuxième trou sur chaque dent, 1,5 mm environ au-dessous des premiers. Nous avons remarqué que les incisives du lapin poussent rapidement. De nombreuses mesures nous ont montré qu'elles poussaient en moyenne de 2,5 mm par semaine. Il est donc nécessaire, après avoir abandonné un lapin pendant plus d'une semaine, de faire de nouveaux trous pour faire un nouvel essai.

Pendant l'expérience, l'animal est placé dans une caisse en bois dont le couvercle coulissant laisser passer la tête et le cou de l'animal.

Le courant électrique excitateur est envoyé dans les dents à l'aide de pinces portant des électrodes. Nous avons réalisé deux types de pinces : l'une du type de celles utilisées par les auteurs ayant pratiqué cette technique porte deux électrodes opposées, à pointes très fines, soigneusement isolées, en acier inoxydable. Ces deux électrodes opposées sont destinées à être placées dans les trous aménagés dans les deux incisives supérieures.

Le deuxième type de pince (voir fig.) mise au point par nous, comporte trois pointes : deux opposées comme dans le type précédent, plus une troisième placée 1,5 mm au-dessous d'une des deux premières, ces deux électrodes placées l'une au-dessous de l'autre, du même côté, servent à faire passer le courant dans une seule dent, la troisième pointe servant uniquement à maintenir la pince. En retournant celle-ci on peut exciter isolément l'incisive supérieure droite ou l'incisive supérieure gauche.

Sur les deux types de pinces, nous avons imaginé de placer un système de vis qui permet de régler la pression exercée sur les dents par l'intermédiaire des électrodes, à un niveau juste suffisant pour maintenir la pince en place.

Nous avons construit les différents types d'appareillage en plexiglas en cherchant à alléger chaque fois au maximum nos modèles, nous avons réalisé finalement

une pince à trois pointes pesant quinze grammes et une pince à deux pointes pesant dix grammes seulement, supprimant ainsi la possibilité d'une excitation purement mécanique provenant soit d'une striction trop forte ou d'un poids trop élevé.

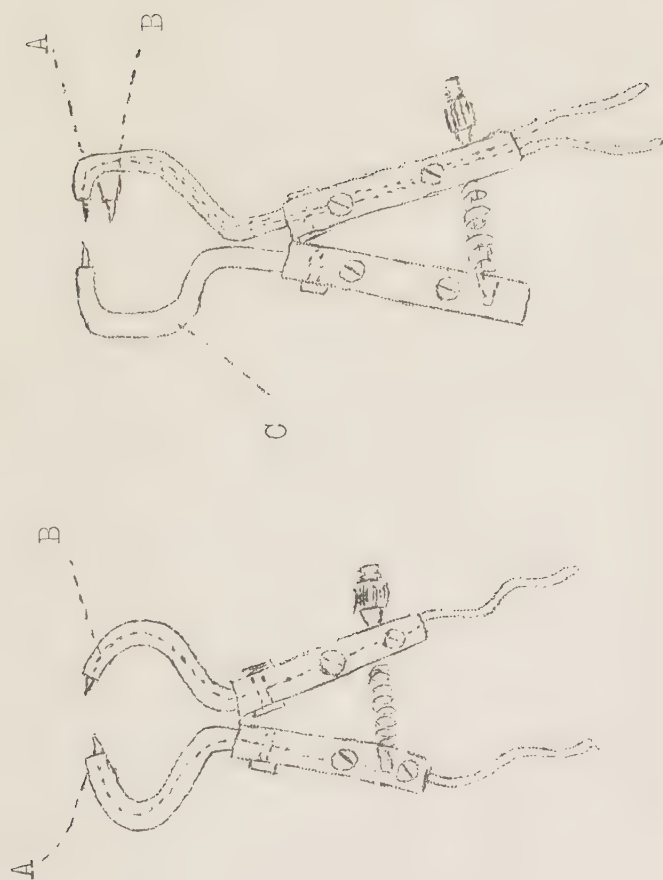
Nous avons utilisé comme appareil excitateur d'abord le chariot de Du Bois-Reymond alimenté par une batterie d'accumulateurs de 6 volts, nous avons rapidement abandonné cet appareil car il ne permet pas de graduer suffisamment l'excitation et d'obtenir des mesures assez précises. Par la suite, nous avons eu à notre disposition au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine, un stimulateur électronique de marque RACIA permettant d'envoyer des ondes de courant rectangulaire dont on peut faire varier à volonté la durée, la fréquence et le voltage.

Nous avons choisi, comme répondant le mieux à nos essais, des ondes de courant rectangulaire d'une durée de 0,1 milliseconde et de fréquence de 5 par seconde. Les stimuli étaient envoyés pendant 2 à 3 secondes au maximum pour ne pas provoquer de sommation dans les excitations. Le seuil douloureux était déterminé en augmentant le voltage du courant jusqu'à avoir une réponse nette marquée par un mouvement de mâchonnement, puis un mouvement de retrait de la tête de l'animal. Le voltage est ensuite diminué jusqu'à suppression des réponses. Le voltage correspondant à la réaction douloureuse est choisi comme seuil.

Avant les expériences, nous avons déterminé le seuil douloureux de chaque animal, il a été trouvé curieusement constant à 11 volts pour deux dents excitées simulta-

Schéma des pinces

Grandeur naturelle



A et B : pointes servant d'électrodes

C : pointe servant uniquement à la
fixation



Schéma des incisives supérieures
du Lapin
montrant l'emplacement des trous.

il a été trouvé curieusement constant à
11 volts pour deux dents excitées simulta-

nément et à 12 volts pour une seule dent.

Après administration intraveineuse des produits, les nouveaux seuils étaient déterminés toutes les dix minutes en excitant alternativement une ou deux dents.

Le nombre important d'animaux mis à notre disposition, nous a permis d'utiliser chaque animal, en général pour un seul produit, sinon, nous avons pris la précaution d'attendre une huitaine de jours avant d'effectuer sur le même animal, un nouvel essai.

TROISIEME PARTIE

— : —

Application de la méthode

Nous avons étudié l'activité des produits suivants : le chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate d'héroïne, l'iso-dianisyl-éthanol-amine(1), le phosphate de codéine, le sulfocyanure de morpholine, le di-sulfocyanure de Bis(N oxy-morpholine) 1-2-éthylène, le bromométhylate de morphine et le brométhylate de codéine. Les quatre derniers produits ont été préparés au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine.

Pour chaque produit, nous avons déterminé l'activité de deux doses : pour chaque dose, nous avons noté les seuils obtenus en excitant successivement une, puis deux dents. Les chiffres représentent les seuils en volts, ils ont été calculés en faisant la moyenne des résultats obtenus sur six animaux.

Dans le tableau I, nous donnons les résultats obtenus avec le chlorhydrate de morphine, aux doses de 5 et 10 mg par kilogramme d'animal.

(1) EVADOL.

Tableau I : Morphine (Chlorhydrate)

Temps en minutes	5 mg par kg Excitation portant sur		10 mg par kg Excitation portant sur	
	une dent	deux dents	une dent	deux dents
Injection	0			
10		11		30
20	30	26	33	31
30	30	26	33	31
40	28	24	30	29
50	25	23	28	26
60	23	21	26	23
70	21	18	23	21
80	18	15	20	19
90	15	14	17	16
100	13	12	15	14
110	12	11	13	12
120	12	11	12	11

Chlorhydrate de morphine
5 mg/kg

--- : excitation portant
sur une dent
++++ : excitation portant
sur deux dents.

Seuils³⁰
en volts

25
20
15
10

Temps
en minutes

Les résultats montrent l'activité importante de la morphine. On remarque, pour la même dose, la plus grande différence des écarts entre les seuils lorsque les mesures sont faites après excitation d'une seule dent.

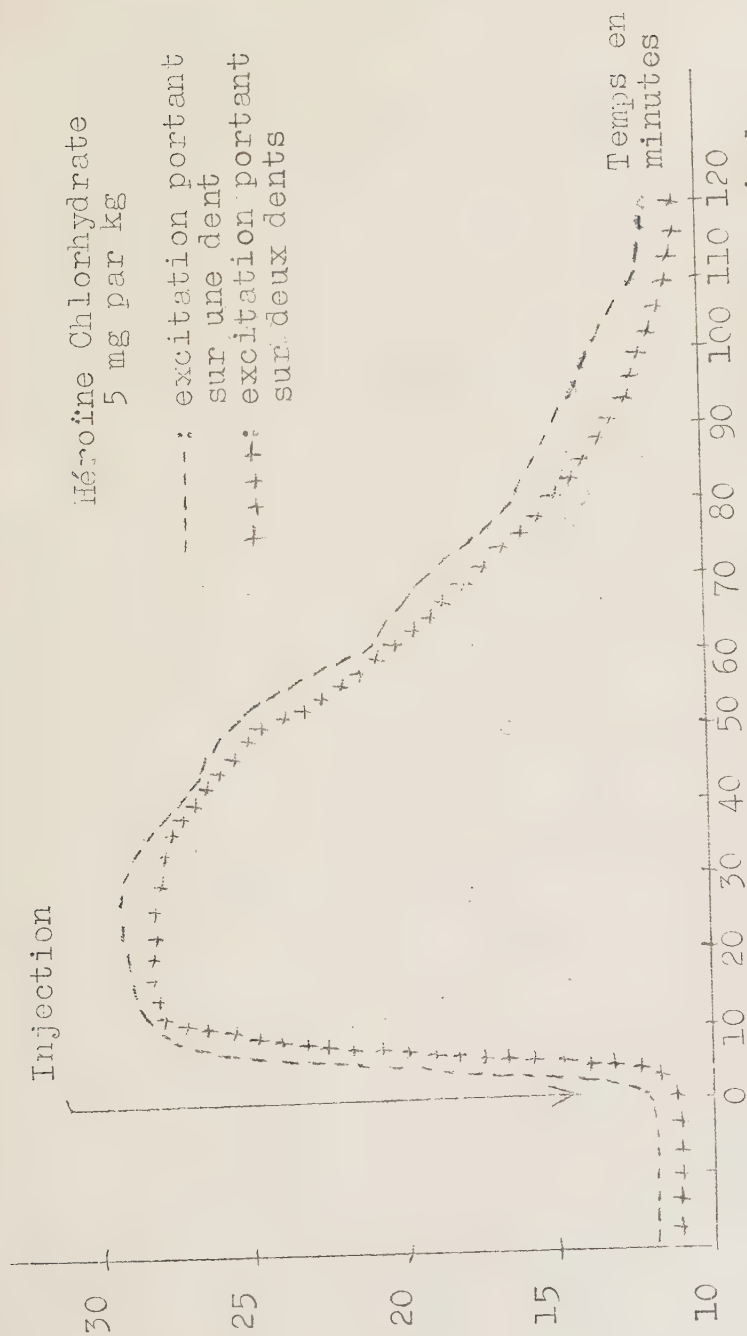
Dans le tableau II, nous donnons les résultats obtenus avec l'Héroïne aux doses de 5 et 10 mg par kilogramme

Tableau II : HEROÏNE (Chlorhydrate)

Temps en minutes	Seuil Injection	5 mg par kg		10 mg par kg	
		Excitation portant sur une dent	deux dents	Excitation portant sur une dent	deux dents
0		12	II	I2	II
10		28	28	32	30
20		29	28	32	30
30		29	28	32	29
40		27	27	29	28
50		26	25	27	26
60		21	21	23	21
70		19	18	19	17
80		16	15	17	15
90		15	13	15	13
100		13	12	13	12
110		12	11	12	11
120		12	11	12	11

Scalls en
volts

- 69 -



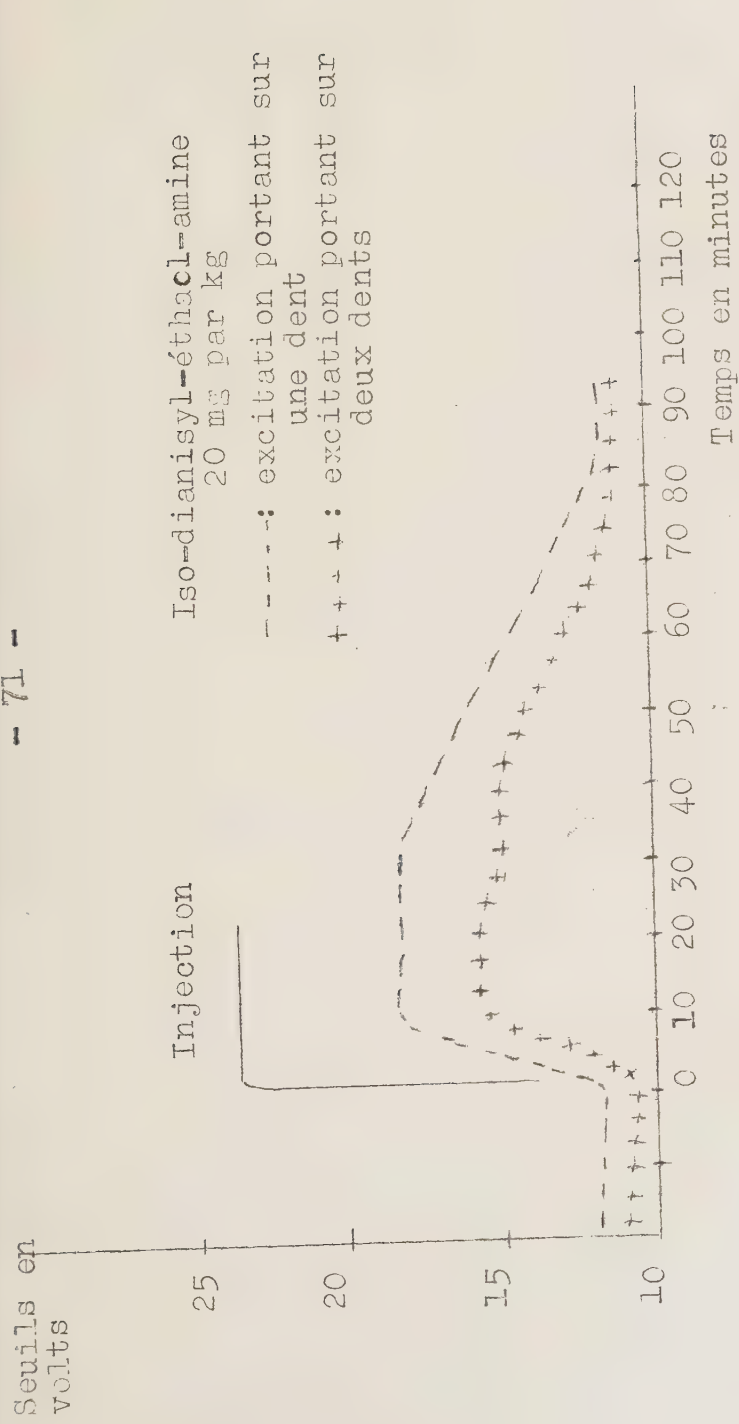
L'Héroïne montre une activité analgésique sensiblement égale
à celle de la morphine.

Le Tableau III donne les résultats obtenus avec l'iso-dianisyl-
éthanol-amine (1) aux doses de 10 et 20 mg par kilogramme

Tableau III : Iso-dianisyl-éthanol-amine

Temps en minutes	10 mg par kg		20 mg par kg	
	Excitation portant sur une dent	deux dents	Excitation portant sur une dent	deux dents
Injection 0	I2	II	I2	II
10	I6	I4	I8	I6
20	I6	I4	I8	I6
30	I5	I3	I8	I5
40	I4	I3	I7	I5
50	I3	I2	I6	I4
60	I2	II	I4	I3
70	I2	II	I3	I2
80	-	-	I2	II
90	-	-	I2	II

(1) EVADOL

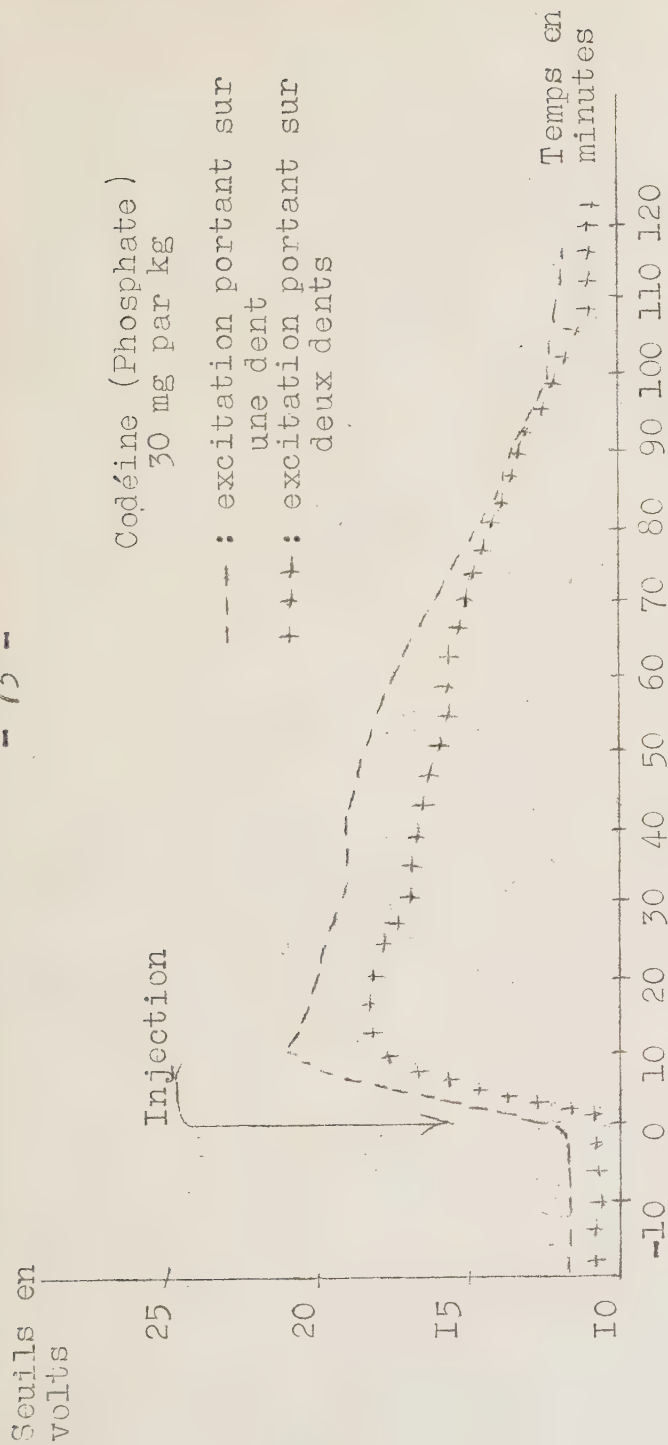


L'iso-dianisyl-éthanol-amine se montre beaucoup moins actif que la morphine et l'héroïne, son action est également beaucoup plus fugace. Nous notons ici, comme avec les produits précédents, un écart beaucoup plus grand entre les seuils lorsque l'excitation est exercée sur une seule dent.

Dans le tableau IV sont notés les résultats obtenus avec le phosphate de codéine aux doses de 15 mg par kg et de 30 mg par kg.

Tableau IV : Codéine (phosphate)

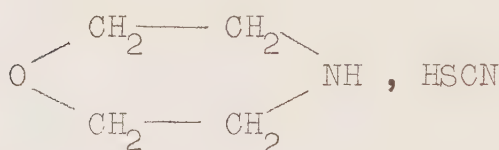
Temps en minutes	15 mg par kg		30 mg par kg	
	Excitation sur une dent	deux dents	Excitation portant sur une dent	deux dents
Injection 0	I2	II	I2	II
I0	I8	I5	2I	I8
20	I8	I5	20	I8
30	I7	I4	I9	I7
40	I7	I4	I9	I7
50	I6	I3	I8	I6
60	I5	I3	I7	I5
70	I4	I2	I6	I4
80	I3	I2	I4	I3
90	I2	II	I3	I2
I00	I2	II	I2	II
II0	I2	II	I2	II
I20	-	-	I2	II



Le phosphate de codéine a une activité analgésique appréciable bien qu'elle soit nettement inférieure à celle de la morphine et de l'héroïne.

Dans le tableau V sont portés les résultats obtenus avec le sulfocyanure de morpholine. C'est une substance incolore, soluble dans l'eau, son point de fusion est situé à 122-123°. Il est obtenu en faisant réagir la morpholine avec le sulfo-cyanure d'ammonium. Ce corps a été étudié par SEREMBE et VISENTINI (1953) (75). Ils en ont fait l'étude pharmacologique et lui ont trouvé une activité analgésique nette. Nos essais ont montré une très faible activité analgésique nécessitant de très fortes doses : 100 mg et 200 mg par kilogramme.

Tableau V : Morpholine (Sulfocyanure)

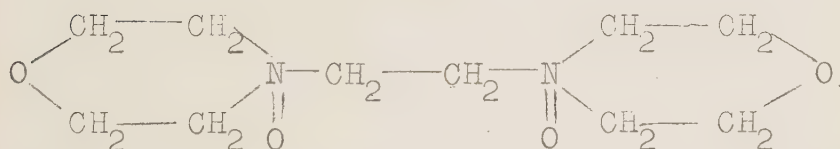


Temps en minutes	100 mg/kg		200 mg/kg	
	Excitation portant sur		Excitation portant sur	
	1 dent	2 dents	1 dent	2 dents
Injection 0	I2	II	I2	II
10	I3	I3	I4	I3
20	I3	I3	I3	I3
30	I3	I2	I3	I2
40	I2	I2	I2	II
50	I2	-	I2	II
60	-	-	-	-

Les chiffres montrent la très faible activité analgésique de ce produit. Notons qu'à la dose de 200 mg/kg, les animaux ont présenté une sialorrhée très importante.

Le tableau VI montre les résultats obtenus avec le sulfocyanure de bis (N-oxy-morpholine) 1-2 éthylène. Ce corps original, préparé au Laboratoire de Pharmacologie, a été obtenu par action du dibromure d'éthylène sur la morpholine, puis action de l'eau oxygénée pour obtenir l'amine-oxyde et enfin, action du sulfocyanure de potassium sur cette amine-oxyde. Il se présente sous formes de cristaux blancs, fondant à 147°, solubles dans l'eau.

Tableau VI : Disulfocyanure de bis(N-oxy-morpholine) 1-2-éthylène



Temps en minutes	100 mg/kg Excitation portant sur		200 mg/kg Excitation portant sur	
	1 dent	2 dents	1 dent	2 dents
Injectim	12	II	I2	II
	13	13	15	14
	14	13	14	14
	13	12	13	14
	12	11	13	13
	12	11	12	12
	-	-	12	11
	-	-	-	-

Ce corps, comme le précédent, présente une très faible activité analgésique. Il provoque également, à la dose de 200 mg/kg une sialorrhée importante chez les animaux.

Nous avons étudié ensuite le bromométhylate de morphine et le bromométhylate de codéine, produits synthétisés au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine. Ces corps ont fait l'objet d'une publication de GIUDICELLI (R.), CHEBRIER (P.) et KRITENSSON (K.) (Thérapie, 1951, 6, 146-151). Ils s'obtiennent en faisant agir du bromure de méthyle sur la solution chloroformique de la substance choisie. La morphine et la codéine ne possédant qu'un seul atome d'azote tertiaire, conduisent aux dérivés mono-ammoniums. La transformation en ammonium quaternaire a fait apparaître des modifications pharmacodynamiques étudiées par ces auteurs : l'augmentation de toxicité par voie intraveineuse est peu importante pour le dérivé de la codéine, elle est sensible pour celui de la morphine ($\times 2,6$). Par voie sous-cutanée, la toxicité est au maximum égale à celle des corps correspondants. Les dérivés sont moins convulsivants que les bases. La présence du groupement ammonium quaternaire fait apparaître des propriétés curarisantes mises en évidence par le test de la chute de la tête du Lapin de MAC INTYRE et HOLIDAY, amélioré par J. CHEYMOL et CORTEGGIANI.

Nous nous sommes demandés, étant donné ces modifications de propriétés pharmacologiques, si ces corps avaient conservé leur activité analgésique initiale.

Le bromométhylate de morphine (1) se présente sous forme d'aiguilles blanches, fusibles vers 265° , soluble dans 20 parties d'eau à 15° , peu soluble dans l'alcool, le chloroforme, insoluble dans l'éther, son poids moléculaire est 398,29.

(1) MORPHOSAN

Dans le tableau VII sont notés les résultats obtenus avec ce corps aux doses de 5 mg et 10 mg par kilogramme.

Tableau VII : Bromométhylate de morphine

Temps en minutes	5 mg/kg		10 mg/kg	
	Excitation portant sur		Excitation portant sur	
	1 dent	2 dents	1 dent	2 dents
Injection 0	12	11	12	11
10	I8	I6	20	I8
20	I8	I6	20	I8
30	I8	I6	20	I8
40	I7	I5	I8	I7
50	I7	I5	I7	I7
60	I6	I4	I6	I6
70	I5	I4	I5	I4
80	I4	I3	I4	I3
90	I3	I2	I3	I2
I00	I2	II	I2	II
I10	I2	II	I2	II
I20	I2	II	I2	II

Ces chiffres montrent bien la faible activité analgésique du bromo-méthylate de morphine.

Le bromométhylate de codéine est un produit blanc, fusible vers 261° , très soluble dans l'eau, à peine soluble dans l'alcool. Son poids moléculaire est :

$$C_{18}H_{21}O_3N, CH_3Br = 394,31$$

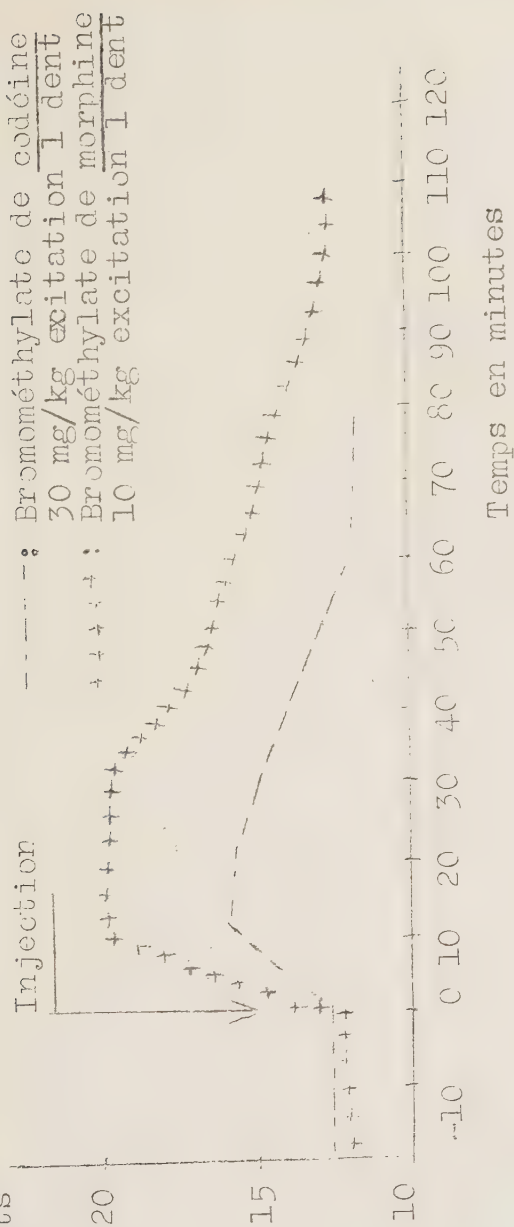
Dans le Tableau VIII sont notés les résultats obtenus avec ce produit aux doses de 15 mg et 30 mg par kilogramme.

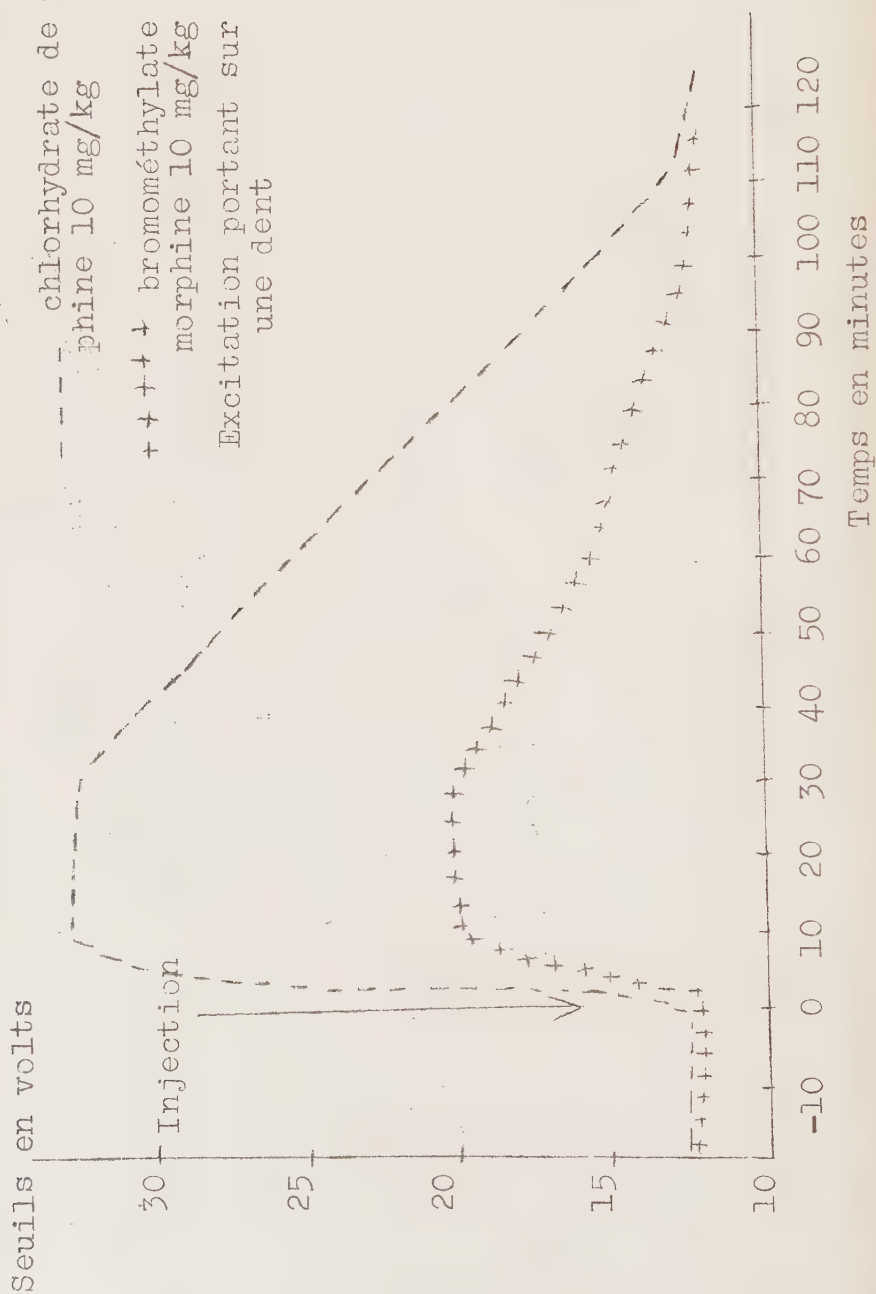
Tableau VIII : Bromométhylate de codéine.

Temps en minutes	15 mg/kg		30 mg /kg	
	Excitation portant sur		Excitation portant sur	
	1 dent	2 dents	1 dent	2 dents
Injection 0	12	11	12	11
10	14	14	16	15
20	14	13	16	15
30	13	12	15	14
40	13	12	14	13
50	12	12	13	12
60	12	11	12	11
70	12	11	12	11

Nous voyons , par ces résultats, la faible activité des bromométhylates de morphine et de codéine. Dans les graphiques suivants sont tracées les courbes obtenues avec le chlorhydrate de morphine et le phosphate de codéine et avec les bromométhylates de ces mêmes corps. On peut évaluer au tiers l'activité des bromométhylates par rapport aux chlorhydrate et phosphate correspondants.

Scuils en
volts



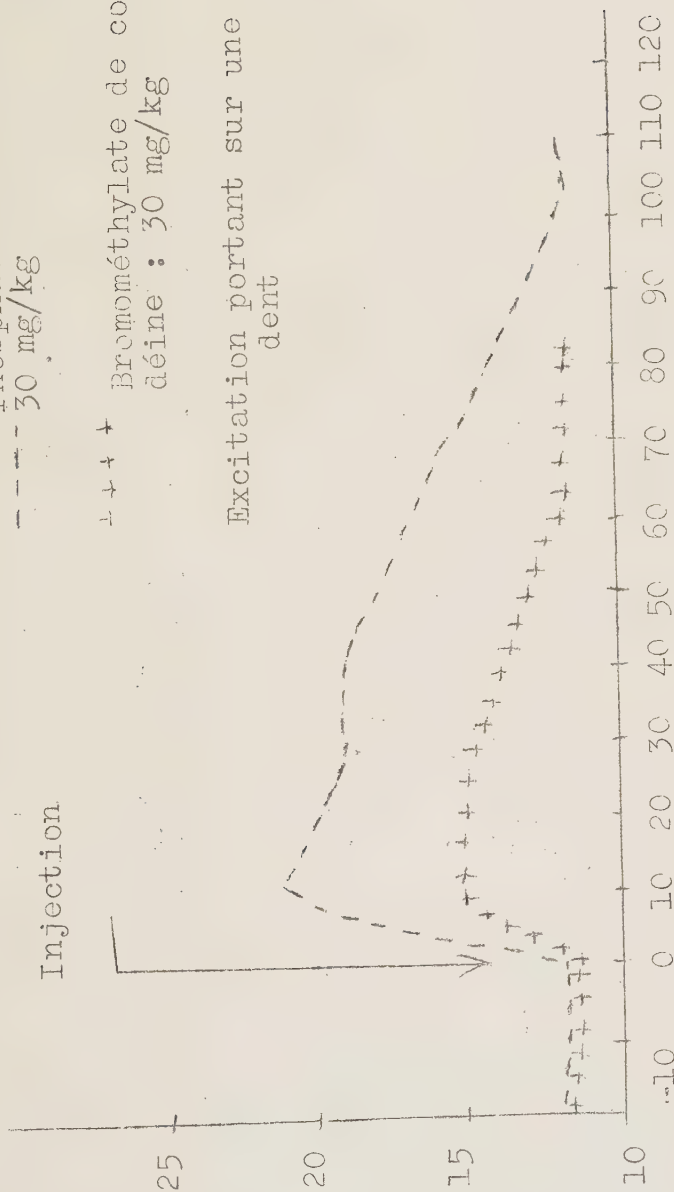


Seuils en volts

Phosphate de codéine :
--- 30 mg/kg

+ + + +
Bromométhylate de co-
déine : 30 mg/kg

Excitation portant sur une
dent



Temps en minutes

CONCLUSIONS

— : —

Dans la première partie de ce travail nous avons énuméré les principales méthodes proposées par les auteurs pour évaluer l'activité des substances analgésiques. Les méthodes sont nombreuses, elles utilisent soit l'Homme, soit les différents animaux de laboratoire en leur appliquant des modes d'excitation variés.

On peut concevoir encore d'autres méthodes capables de provoquer des douleurs et l'imagination fertile et maligne de l'Homme peut les varier à l'infini. Cependant tous les moyens ne conviennent pas car il est nécessaire, d'une part, de pouvoir mesurer avec précision le stimulus douloureux et d'autre part de pouvoir observer assez nettement la réaction physiologique, témoin de la douleur ressentie par l'animal.

Nous avons vu les raisons guidant le choix vers l'Homme ou l'animal comme sujet d'expériences. Il semble logique de s'adresser de préférence à l'Homme car on peut espérer reproduire expérimentalement quelques types de douleurs observées en clinique. Mais l'inconvénient de l'Homme choisi comme sujet d'expériences est représenté par la différence sensible dans les réponses des sujets aux mêmes stimulus due à l'interprétation subjective, trop variable d'un sujet à un autre et d'autre part l'impossibilité de multiplier à volonté les essais. Il est donc nécessaire de

s'adresser aux animaux. L'utilisation de ceux-ci permet d'effectuer des essais en grand nombre et de réunir les meilleures conditions pour obtenir des résultats comparables. Il est facile, en effet, de choisir des animaux de même race, de même âge et de même poids, ayant reçu une nourriture identique.

Dans la deuxième partie, nous avons décrit en détail la méthode qui consiste à exciter électriquement la pulpe dentaire du Lapin. Notre choix s'est fixé sur cette méthode parce qu'elle fait appel à une douleur fine et bien caractérisée, permettant des mesures précises. D'autre part, le Lapin est un animal docile, maniable, facile à se procurer en grand nombre, de même taille et de même poids, pas trop sensible et n'acquérant pas de réflexes conditionnés. Par sa taille il permet de pratiquer facilement des injections intraveineuses à l'oreille.

Nous avons précisé les conditions d'expériences qui permettent d'obtenir de cette méthode les meilleurs résultats. Nous avons indiqué notre modification de technique consistant en l'excitation d'une seule dent à la fois, modification qui apporte à la méthode une sensibilité et une précision plus grandes.

Dans la troisième partie, nous avons appliqué cette méthode à l'étude de l'activité analgésique des produits originaux préparés au Laboratoire de Pharmacologie de la Faculté de Médecine : le sulfocyanure de morpholine, le disulfocyanure de bis(N-oxy-morpholine) 1-2-éthylène, le bromométhylate de morphine et le bromométhylate de codéine. Nous avons comparé leur activité à celle de produits connus,

le chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate d'héroïne, l'iso-dianisyl-éthanolamine et le phosphate de codéine.

Le sulfocyanure de morpholine dont seule une simple consonance le rapproche de la morphine, a montré, contrairement au dire des auteurs cités (SEREMBE et VISENTINI (75)) en même temps que le corps préparé au Laboratoire de Pharmacologie : le disulfure de bis (N-oxymorpholine) 1-2 éthylène, une activité très faible même aux fortes doses de 100 mg et 200 mg par kilogramme.

Dans le cadre des activités curarisantes très étudiées au Laboratoire de Pharmacologie, nous avons étudié les activités analgésiques des dérivés, ammoniums quaternaires de la morphine et de la codéine. Si la transformation de l'azote basique en ammonium quaternaire fait apparaître des propriétés curarisantes, par contre, l'activité analgésique des deux dérivés est diminuée des deux tiers.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : J. CHEYMOL

Vu :
Le Doyen :
signé : L. PINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

REFERENCES

-:-

- (1) - ALRUTZ (S.)
Scandin. Arch. f. Physiol. 1897,
7, 321.
- (2) - AMOUR (D') (F.E.) et SMITH (D.L.)
J. Pharm. exp. Therap., 1941, 72,
74-79
- (3) - ANDREWS (H.L.) et WORKMAN (W.)
J. Pharm. exp. Therap., 1941, 73,
99-103.
- (4) - ARONOFF et DALLENBACH (K.M.)
Amer. J. of Psychology, 1936, 48,
307.
- (5) - BARLOW (O.W.)
J. Amer. Med. Ass., 1932, 99,
986-988.
- (6) - BASIL (B.); EDGE (N.D.) et SOMERS (G.F.)
Brit. J. Pharmac. Chemoth., 1950,
5, 125.
- (7) - BATT
Thèse, Berne, 1935.
- (8) - BIGELOW (N.); HARRISSON (I.),
GOODELL (N.) et WOLFF (H.G.)
J. of Clin. Investigation, 1945,
24, 503-512.
- (9) - BOREUS (L.O.), SANDBERG (F.)
Acta pharmacol. toxicol., Danem.
1955, 11, n° 2, 198-214.

- (10) - BUCHEL (L.) et LEVY (J.)
Anesthésie-Analgésie, 1949, VI,
n° 4, 257-273.
- (11) CANNON (W.B.) et CARASCO-FORMIGUERA (R.)
Amer. J. Physiol. 1922, 61, 215.
- (12) - CANNON (W.B.)
Bodily changes in pain, hunger,
fear, rouge, 2e ed. New-York,
1929.
- (13) - CAUJOLLE (F.), GAYREL (P.),
IZARD (G.)
Bull. Acad. nation. Med. 1956,
140, 11-14.
- (14) - CHAPMAN (W.P.) et JONES (C.M.)
J. of Clinic. Investigation,
1944, 23, 81-91.
- (15) - DALLENBACH (K.M.)
Amer. J. Psychol., 1934, 46, 229.
- (16) - DAVIES (O.L.), RAVENTOS (J.) et
WALPOLE (A.L.)
Brit. J. Pharm. Chemoth., 1946,
1, 255-264.
- (17) - DODDS (E.C.), LAWSON (F.) et
WILLIAMS (P.C.)
Proc. Roy. Soc., 1944, 132, 119-
132.
- (18) - DWORKINS (S.)
Amer. J. Physiol., 1934, 109,
31.
- (19) - EDDY (N.E.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1928,
33, 43-68.

- (20) - EDDY (N.B.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1932,
45, 339-359.
- (21) - EDDY (N.B.) et HOWES (H.A.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1935
53, 430-439.
- (22) - EDDY (N.B.) et REID (J.G.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1934,
52, 468-493.
- (23) - ERCOLI (N.) et LEWIS (M.N.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1945,
84, 301-317.
- (24) - FLEISCH (A.) et DOLIVO (M.)
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta,
1953, 11, 305-321.
- (25) - FLINN (F.B.) et CHAIKELIS (A.S.)
Amer. J. of Psychiatry, 1949, 103,
349.
- (26) - FOSTER (R.H.K.) et CARMAN (A.J.)
J. Pharmacol. exper. Ther., 1947,
91, 195-209.
- (27) - FREUND (H.)
Arch. exp. Path. Pharm., 1936, 180,
209-223.
- (28) - FREY (VON)
Abhandl. Math. Phys. Sachs Gesellsch.
Wissensch., 1897, 23, 169.
- (29) - GALYSH (F.T.), TYE (A.), NELSON (J.W.)
J. Amer. Pharm. Assoc., Sci., 1955,
44, 601-604.
- (30) - GIBBSON (R.D.), MIYA (T.S.), EDWARDS (L.D.)
J. Amer. pharm. Assoc., Sci., 1955,
44, 605-607.

- (31) - GOETZEL (F.R.), BURRIL (D.Y.) et
IVY (A.C.)
Quart. Bull. n. West Union med.
Scholl Chicago, 1943, 17, 280-291.
- (32) - GOLDSCHIEDER (A.)
Handbusch der Normalen und Patholo-
gischen Physiologie, Springer,
Berlin, 1926, vol. II, 131
- (33) - GRABFORD, MARTIN
Amer. J. of Physiology, 1913, 31,
300.
- (34) - GREEN (A.F.), WARD (N.B.)
Brit. J. Pharmacol. Chemoth., 1956,
11, 32-34.
- (35) - GROSS (F.)
Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta,
1947, 5, 31.
- (36) - HAFFNER (F.)
Deutsch. med. Wschr., 1929, 18;
731-733.
- (37) - HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et
GOODELL (H.)
J. clin. Invest., 1940, 19, 649-657.
- (38) - HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et
GOODELL (H.)
Amer. J. of Psychiatry, 1943, 99,
744-751.
- (39) - HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et
GOODELL (H.)
J. Clin. Invest., 1947, 26, 18-52.
- (40) - HARDY (J.D.), WOLFF (H.G.) et
GOODELL (H.)
J. Clin. Invest., 1948, 27, 380.

- (41) - HARRISSON (I.B.), BIGELOW (N.H.)
Ass. Res. Ment. Dis., 1942, 23,
154-165.
- (42) - HEINROTH (H.)
Arch. exper. Path. Pharmacol.,
1926, 116, 246-260.
- (43) - HELMOTZ (H.)
Annalen der Physik und Chemie,
1851, 83, 505.
- (44) - HESSE (E.)
Arch. exper. Path. Pharmacol.,
1930, 158, 233-247.
- (45) - HEWER (A.J.H.) et KEELE (C.A.)
Lancet, 1948, 683-695.
- (46) - HILDEBRANDT (F.)
Arch. exper. Path. Pharmacol.,
1934, 174, 405-415.
- (47) - HOUDE (R.W.), RASMUSSEN (L.H.) ,
LA DUE
Annales of New-York Acad. of
Sciences, 1948, 51, 161-174.
- (48) - HOUSSAY (B.A.) et MOLINELLI (E.A.)
Rev. Soc. Argent. Biol., 1925,
T.6, 606-609.
- (49) - JACOB (J.) et SZERB (J.)
Arch. intern. Pharmac. Therap.,
1952, 90, 301-319.
- (50) - JONGH (de) (D.K.) et KNOPPERS (A.T.)
Arch. intern. Pharmac., 1952, 90,
466-477.
- (51) - KARAMOUSTAKI (P.)
Thèse, Berne, 1954.

- (52) - KIESSIG (H.J.) et ORZECOWSKI (G.)
Schmerz, Narkose, Anesth., 1940,
13, 49-54.
- (53) - KNOLTON (G.C.) et GROSS (E.G.)
J. Pharm. exp. Therap., 1943, 78,
93-99.
- (54) - KOLL (W.) et REFFERT (H.)
Arch. exper. Path. Pharmacol.,
1938, 190, 687-711.
- (55) - KONDO-TOICHIRO (cité par de JONG(50))
Japanese J. Med. Sci. IV Pharmacol.
1930, 5, 75-81.
- (56) - LA BARRE (J.)
Acta Physioth. et Rheumat. belgica,
1954, 9, 113-118.
- (57) - LANIER (L.H.)
Sciences, 1943, 97, 49-50.
- (58) - LESPAGNOL (A.), MERCIER (F.),
BERTRAND (J.) et MERCIER (J.)
Ann. pharm. 1950, 8, 241-251.
- (59) - LEWIS (T.)
Brit. Med. J., 1938, 1, 321
- (60) - MACHT (D.I.), HERMANN (M.B.) et
LEVY (C.S.)
J. Pharm. exp. r. Therap., 1916, 8,
1-37.
- (61) - MACHT (D.I.) et MACHT (M.B.)
J. amer. pharmac. Ass., 1940,
29, 193-199.
- (62) - MARTIN (E.G.)
Amer. J. Physiol., 1908, 22, 116.

- (63) - MERCIER (F.) et MERCIER (J.)
Anesth. et Analg., 1950, 7, 547-553.
- (64) - MOLITOR (H.) et LATVEN (A.)
Anesthesia and Analgesia, 1937, 16, 127-133.
- (65) - MULLIN (F.S.) et LUCKHARDT (A.B.)
Arch. Int. Pharm. Therap., 1937, 55, 112-124.
- (66) - OHLSSON (L.)
Acta Pharmacol. et Toxicol., 1953, 9, 322-331.
- (67) - OPPEL (T.W.) et HARDY (J.D.)
J. Clin. Invest., 1937, 16, 517.
- (68) - POHLE (K.) et SPIECKERMANN (W.)
Arch. exper. Path. Pharm., 1931, 162, 685-705.
- (69) - ROBBINS (E.B.)
J. Amer. Pharm. Ass., Sci, 1955, 44, 497-500.
- (70) - RUCKSTUHL (K.)
Thèse, Berne. 1939.
- (71) - SCHAMP (J.R.) et SCHAMP (H.M.)
J. Deut. Res. U.S.A., 1946, 25, 101-104.
- (72) - SCHAUMANN (O.)
Arch. exper. Path. Pharmacol., 1940, 196, 109-136.
- (73) - SCHUMAKER (G.A.), GOODELL (H.) ,
HARDY (J.D.) et WOLFF (H.G.)
Science, 1940, 92, 110-112.

- (74) - SEEVERS (M.H.) et PFEIFFER (C.)
J. Pharm. exp. Therap., 1936,
56, 166-187.
- (75) - SEREMBE (M.) et VISENTINI (P.)
Arch. ital. Sci. pharmacol., 1953,
3, 185.
- (76) - SIVADJIAN (J.)
Arch. intern. Pharmac., 1936, 52,
142-147.
- (77) SIVADJIAN (J.)
Anesthésie et Analgésie, 1937, 3,
330-334.
- (78) - SLAUGHTER (D.) et WRIGHT (F.T.)
Anesthesia, Analgesia, 1944, 23,
115-119.
- (79) - SMITH (P.K.)
J. Pharm. Exper. Therap., 1946,
87, 237.
- (80) - SMITH (D.L.), D'AMOUR (H.C.) et
D'AMOUR (F.E.)
J. Pharm. exp. Therap., 1943,
77, 184-193.
- (81) - SOEHRING (K.) et BECHER (F.)
Arch. intern. Pharm., 1949, 79,
45-69.
- (82) - SONNE (C.)
Acta Med. Scandinav., 1921, 54,
350.
- (83) - SONNESCHEIN (R.S.), JENNEY (E.H.)
et PFEIFFER (C.C.)
J. Appl. Physiol., 1949, 2, 141-
147.

- (84) - STARKENSTEIN (E.)
Arch. exper. Path. Pharmac. , 1932,
165, 325-338.
- (85) - STRAUB (W.) et TRIENDL (E.)
Arch. exper. Path. Pharmac. 1940,
195, 481-490.
- (86) - THUILLIER (J.)
C.R. Soc. Biol., 1955, 149, 1883-
1885.
- (87) - THORP (R.H.)
Brit. J. Pharmac., 1946, 1, 113.
- (88) - THORP (R.H.)
Brit. J. pharmac., 1949, 4, 98-104.
- (89) - THORP (R.H.), WALTON (E.) et OFNER (P.)
Nature, 1947, 159, 679-680.
- (90) - TYE (A.) et CHRISTENSEN
J. Amer. Pharmac. Ass., 1952, 41,
75
- (91) - WARNER (L.H.)
J. gener. Psychol., 1932, 41, 57-
91.
- (92) - WINDER (C.V.)
Arch. intern. Pharmac., 1947, 74,
219-232.
- (93) - WINDER (C.V.), PFEIFFER (C.C.) et
MAISON (G.L.)
Arch. Intern. Pharmac. , 1946,
72, 329-359.
- (94) - WOLFF (H.G.), HARDY (J.D.) et
GOODELL (H.)
J. Pharm. exper. Therap. , 1942,
75, 38-49.

- (95) - WOOLFE (G.) et MAC DONALD (A.D.)
J. Pharm. exper. Therap. , 1944,
80, 300-307.
- (96) - YIM (G.K.W.), KEASLING (H.H.),
GROSS (E.G.), et MITCHELL (C.W.)
J. Pharm. exper. Therap., 1955,
115, 96-105.

TABLE DES MATIERES

- : -

Pages

INTRODUCTION	17
--------------	----

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

CHAPITRE PREMIER

Les méthodes utilisant l'homme

1° Méthodes à stimulations thermiques	23
2° Méthodes à stimulations électriques	27
3° Méthodes à stimulations mécaniques	29
4° Méthodes par ischémie	30
5° Méthodes utilisant les douleurs spontanées	31

CHAPITRE SECOND

Les méthodes utilisant les animaux

1° Méthodes à stimulations mécaniques	33
2° Méthodes à stimulations thermiques	37

3° Méthodes à stimulations électriques	47
4° Méthodes à stimulations dentaires	52

DEUXIEME PARTIE

ETUDE PERSONNELLE DE LA METHODE DE LA DENT DU LAPIN	57
--	----

TROISIEME PARTIE

APPLICATION DE LA METHODE	65
CONCLUSIONS	82
REFERENCES	85

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

